

10/522735

PCT/JP03/09519

15.08.03

10 Rec'd PTO 28 JAN 2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 05 SEP 2003

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年 7月30日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-222192  
[ST. 10/C]: [JP2002-222192]

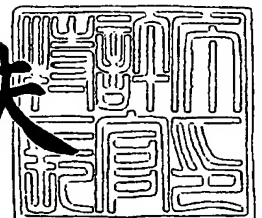
出 願 人  
Applicant(s): 山之内製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月29日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特2003-3060378

【書類名】 特許願

【整理番号】 3172NEDO

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 G06F 17/60

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 上田 泰己

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 橋本 誠一

【特許出願人】

    【識別番号】 000006677

    【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100088580

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 秋山 敦

【選任した代理人】

    【識別番号】 100089200

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 長井 省三

【選任した代理人】

    【識別番号】 100109357

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 矢野 恵美子

【選任した代理人】

    【識別番号】 100111109

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 城田 百合子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 027421

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 体内時刻推定装置、分子時刻表作成方法、体内時刻推定方法、体内時刻推定プログラム及び体内時刻推定システム

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 生物個体から採取した検体の遺伝子発現産物量測定結果に基づき前記生物個体の体内時刻を推定する装置であって、

所定生物種の複数個体の所定部位から採取した検体中の遺伝子から、遺伝子発現産物量の変動を示す波が、所定時間を周期とする余弦波に類似する概日振動遺伝子を選択する概日振動遺伝子選択手段と、

特定時間を周期とし、位相の異なる複数の基準余弦波から、前記選択された概日振動遺伝子の発現産物量の変動を示す波に類似する前記概日発現変動曲線を選択する概日発現変動曲線選択手段と、

前記概日発現変動曲線上の値が最大となる時刻を、前記概日振動遺伝子の標準分子時刻として前記体内時刻の推定のために用いられる分子時刻表に登録する分子時刻登録手段と、

前記発現産物量の前記概日遺伝子毎の平均値及び標準偏差を、前記概日振動遺伝子の標準発現量及び標準変動量として前記分子時刻表に登録する標準発現量及び変動量登録手段と、を備えることを特徴とする体内時刻推定装置。

【請求項 2】 生物個体から採取した検体の遺伝子発現産物量測定結果に基づき前記生物個体の体内時刻を推定する装置であって、

所定生物種の所定部位に含まれる概日遺伝子の発現産物量の標準的な変動を示す概日発現変動曲線を特定する値を含む分子時刻表を記憶する分子時刻表記憶手段と、

前記生物個体の前記所定部位から採取された前記概日遺伝子の前記遺伝子発現産物測定結果を入力する結果入力手段と、

入力された前記測定結果を、前記分子時刻表で特定される前記概日発現変動曲線と照合することにより、前記生物個体が概日リズム障害であるかの判定結果及び概日リズム障害でない場合には前記生物個体の体内時刻推定結果を含む体内時刻情報を導出する体内時刻情報導出手段と、を備えることを特徴とする体内時刻

推定装置。

【請求項 3】 生物個体から採取した検体の遺伝子発現産物量測定結果に基づき前記生物個体の体内時刻を推定するための分子時刻表を、情報処理装置を用いて作成する方法であって、

所定生物種の複数個体の所定部位から採取した検体中の遺伝子から、遺伝子発現産物量の変動を示す波が、所定時間を周期とする余弦波に類似する概日振動遺伝子を選択する概日振動遺伝子選択手順と、

特定時間を周期とし、位相の異なる複数の基準余弦波から、前記選択された概日振動遺伝子の発現産物量の変動を示す波に類似する前記概日発現変動曲線を選択する概日発現変動曲線選択手順と、

前記概日発現変動曲線上の値が最大となる時刻を、前記概日振動遺伝子の標準分子時刻として前記体内時刻の推定のために用いられる分子時刻表に登録すると共に、前記発現産物量の前記概日遺伝子毎の平均値及び標準偏差を、前記概日振動遺伝子の標準発現量及び標準変動量として前記分子時刻表に登録する登録手順と、を行うことを特徴とする分子時刻表作成方法。

【請求項 4】 生物個体から採取した検体の遺伝子発現産物量測定結果に基づき前記生物個体の体内時刻を、情報処理装置を用いて推定する方法であって、

前記生物個体の前記所定部位から採取された概日遺伝子の前記遺伝子発現産物測定結果を入力する結果入力手順と、

入力された前記測定結果を、所定生物種の所定部位に含まれる前記概日遺伝子の発現産物量の標準的な変動を示す概日発現変動曲線と照合することにより、前記生物個体が概日リズム障害であるかの判定結果及び概日リズム障害でない場合には前記生物個体の体内時刻推定結果を含む体内時刻情報を導出する体内時刻情報導出手順と、を行うことを特徴とする体内時刻推定方法。

【請求項 5】 生物個体から採取した検体の遺伝子発現産物量測定結果に基づき前記生物個体の体内時刻を推定する情報処理装置に、

所定生物種の複数個体の所定部位から採取した検体中の遺伝子から、遺伝子発現産物量の変動を示す波が、所定時間を周期とする余弦波に類似する概日振動遺伝子を選択する概日振動遺伝子選択手順と、

特定時間を周期とし、位相の異なる複数の基準余弦波から、前記選択された概日振動遺伝子の発現産物量の変動を示す波に類似する前記概日発現変動曲線を選択する概日発現変動曲線選択手順と、

前記概日発現変動曲線上の値が最大となる時刻を、前記概日振動遺伝子の標準分子時刻として前記体内時刻の推定のために用いられる分子時刻表に登録すると共に、前記発現産物量の前記概日遺伝子毎の平均値及び標準偏差を、前記概日振動遺伝子の標準発現量及び標準変動量として前記分子時刻表に登録する登録手順と、を実行させるための体内時刻推定プログラム。

【請求項 6】 生物個体から採取した検体の遺伝子発現産物量測定結果に基づき前記生物個体の体内時刻を推定する情報処理装置に、

前記生物個体の前記所定部位から採取された概日遺伝子の前記遺伝子発現産物測定結果を入力する結果入力手順と、

入力された前記測定結果を、所定生物種の所定部位に含まれる前記概日遺伝子の発現産物量の標準的な変動を示す概日発現変動曲線と照合することにより、前記生物個体が概日リズム障害であるかの判定結果及び概日リズム障害でない場合には前記生物個体の体内時刻推定結果を含む体内時刻情報を導出する体内時刻情報導出手順と、を実行させるための体内時刻推定プログラム。

【請求項 7】 生物個体から採取した検体の遺伝子発現産物量測定結果に基づき前記生物個体の体内時刻を推定するシステムであって、

前記体内時刻情報を提供する情報センターに設置され、前記測定結果に基づき推定した前記生物個体の体内時刻情報を送信するサーバコンピュータと、該サーバコンピュータに情報送受信可能に接続された前記情報センターの顧客用の端末コンピュータと、を備え、

前記サーバコンピュータは、

所定生物種の複数個体の所定部位から採取した検体中の遺伝子から、遺伝子発現産物量の変動を示す波が、所定時間を周期とする余弦波に類似する概日振動遺伝子を選択する概日振動遺伝子選択手段と、

特定時間を周期とし、位相の異なる複数の基準余弦波から、前記選択された概日振動遺伝子の発現産物量の変動を示す波に類似する前記概日発現変動曲線を選

択する概日発現変動曲線選択手段と、

前記概日発現変動曲線上の値が最大となる時刻を、前記概日振動遺伝子の標準分子時刻として前記体内時刻の推定のために用いられる分子時刻表に登録する分子時刻登録手段と、

前記発現産物量の前記概日遺伝子毎の平均値及び標準偏差を、前記概日振動遺伝子の標準発現量及び標準変動量として前記分子時刻表に登録する標準発現量及び変動量登録手段と、

前記導出された体内時刻情報を、前記端末コンピュータに送信する送信手段と、を備えることを特徴とする体内時刻推定システム。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は体内時刻推定装置、分子時刻表作成方法、体内時刻推定方法、体内時刻推定プログラム及び体内時刻推定システムに係り、特に1回の採取で得た検体の検査結果から、コンピュータを用いて簡易に体内時刻を推定可能な体内時刻推定装置、分子時刻表作成方法、体内時刻推定方法、体内時刻推定プログラム及び体内時刻推定システムに関する。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

多くの生物は、体内時計を有しており、睡眠覚醒リズム、血圧リズム、体温リズム、及び一部のホルモン分泌リズムなど種々の生体リズムを制御している。

体内時計の発振周期は、約24時間であるが、生物種によって多少異なり、ヒトの場合は約25時間といわれている。環境サイクルのない定常環境下における約24時間のリズムを概日リズムといい、日常生活では太陽光が、日々概日リズムを24時間サイクルに同調させる最も強力な同調因子として働く。

##### 【0003】

概日リズムの異常は、睡眠覚醒リズム障害（睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠・覚醒症候群など）、季節性うつ病、時差症候群（JET-LAG）、昼夜交代勤務労働者における睡眠障害、痴呆老人にみられる夜間徘徊

徊、及びせん妄等の疾患の原因や、不登校、不出社の原因の一つになることが知られている。

更に、投薬時刻によって薬効や副作用の発現の強弱、薬物動態が影響されることが知られている。深夜勤務者、交替制勤務者等の場合、体内時刻が一般的な人とは異なる場合があり、一般的な人の時刻に合わせて投薬しても、その患者の体内時刻が投薬に適した時間でない場合には、効率的な投薬ができないこととなる。

#### 【0004】

従って、概日リズム異常患者の診断、個人毎の投薬時間の決定、痴呆老人の徘徊防止等のため、個人の体内時刻を個別に測定し、個人の体内時刻の情報を医療機関の神経科、投薬のためのカルテを記載する医師、老人病院、老人保健施設に提供できるシステムの開発が望まれており、体内時刻測定方法の研究が進められている。

#### 【0005】

体内時刻を測定する方法としては、例えば、経時的に採血して血中のメラトニン量を測定し、ピークを示す時刻及び量から個人の体内時刻を推定する方法、同様に経時的に活動量や睡眠を測定して睡眠・覚醒リズムを観察し、個人の体内時刻を推定する方法、体温を測定して体温リズムを観察することにより体内時刻を推定する方法などが知られている。

#### 【0006】

しかし、これらの方法は、24時間にわたって経時的に採血又は体温測定等する必要があり、患者及び医療従事者側にとって負担が大きく、医療現場で用いるには現実的な方法とはいえないという問題点があった。

また、これらの方法により取得したデータに基づいてサーバコンピュータで体内時刻を算出し、各医療機関や老人保健施設等に提供するシステムを構築することも可能であるが、これらの方法によれば、複数時点で取得したデータをサーバコンピュータに入力する必要があるため、患者一人あたりのデータ入力回数が膨大となって、体内時刻の提供自体に多大な労力がかかり、現実的なシステム構築は困難であった。



## 【0007】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、上記問題点を解決することにより、簡易かつ正確に個人の体内時刻を推定可能な体内時刻推定装置、分子時刻表作成方法、体内時刻推定方法、体内時刻推定プログラム及び体内時刻推定システムを提供することにある。

本発明の他の目的は、複数回の経時的な検体採取をする必要なく、一度の検体採取手順のみで個人の体内時刻を推定可能な体内時刻推定装置、分子時刻表作成方法、体内時刻推定方法、体内時刻推定プログラム及び体内時刻推定システムを提供することにある。

本発明の更に他の目的は、個人の体内時刻の推定結果を医療機関、老人保健施設、スポーツクラブ等の顧客に提供可能な体内時刻推定装置、分子時刻表作成方法、体内時刻推定方法、体内時刻推定プログラム及び体内時刻推定システムを提供することにある。

## 【0008】

## 【課題を解決するための手段】

上記課題は、請求項1に係る発明によれば、生物個体から採取した検体の遺伝子発現産物量測定結果に基づき前記生物個体の体内時刻を推定する装置であって、所定生物種の複数個体の所定部位から採取した検体中の遺伝子から、遺伝子発現産物量の変動を示す波が、所定時間を周期とする余弦波に類似する概日振動遺伝子を選択する概日振動遺伝子選択手段と、特定時間を周期とし、位相の異なる複数の基準余弦波から、前記選択された概日振動遺伝子の発現産物量の変動を示す波に類似する前記概日発現変動曲線を選択する概日発現変動曲線選択手段と、前記概日発現変動曲線上の値が最大となる時刻を、前記概日振動遺伝子の標準分子時刻として前記体内時刻の推定のために用いられる分子時刻表に登録する分子時刻登録手段と、前記発現産物量の前記概日遺伝子毎の平均値及び標準偏差を、前記概日振動遺伝子の標準発現量及び標準変動量として前記分子時刻表に登録する標準発現量及び変動量登録手段と、を備えることにより解決される。

## 【0009】

上記課題は、請求項3に係る発明によれば、生物個体から採取した検体の遺伝

子発現産物量測定結果に基づき前記生物個体の体内時刻を推定するための分子時刻表を、情報処理装置を用いて作成する方法であって、所定生物種の複数個体の所定部位から採取した検体中の遺伝子から、遺伝子発現産物量の変動を示す波が、所定時間を周期とする余弦波に類似する概日振動遺伝子を選択する概日振動遺伝子選択手順と、特定時間を周期とし、位相の異なる複数の基準余弦波から、前記選択された概日振動遺伝子の発現産物量の変動を示す波に類似する前記概日発現変動曲線を選択する概日発現変動曲線選択手順と、前記概日発現変動曲線上の値が最大となる時刻を、前記概日振動遺伝子の標準分子時刻として前記体内時刻の推定のために用いられる分子時刻表に登録すると共に、前記発現産物量の前記概日遺伝子毎の平均値及び標準偏差を、前記概日振動遺伝子の標準発現量及び標準変動量として前記分子時刻表に登録する登録手順と、を行うことにより解決される。

#### 【0010】

上記課題は、請求項5に係る発明によれば、生物個体から採取した検体の遺伝子発現産物量測定結果に基づき前記生物個体の体内時刻を推定する情報処理装置に、所定生物種の複数個体の所定部位から採取した検体中の遺伝子から、遺伝子発現産物量の変動を示す波が、所定時間を周期とする余弦波に類似する概日振動遺伝子を選択する概日振動遺伝子選択手順と、特定時間を周期とし、位相の異なる複数の基準余弦波から、前記選択された概日振動遺伝子の発現産物量の変動を示す波に類似する前記概日発現変動曲線を選択する概日発現変動曲線選択手順と、前記概日発現変動曲線上の値が最大となる時刻を、前記概日振動遺伝子の標準分子時刻として前記体内時刻の推定のために用いられる分子時刻表に登録すると共に、前記発現産物量の前記概日遺伝子毎の平均値及び標準偏差を、前記概日振動遺伝子の標準発現量及び標準変動量として前記分子時刻表に登録する登録手順と、を実行させるための体内時刻推定プログラムにより解決される。

#### 【0011】

上記課題は、請求項7に係る発明によれば、生物個体から採取した検体の遺伝子発現産物量測定結果に基づき前記生物個体の体内時刻を推定するシステムであって、前記体内時刻情報を提供する情報センターに設置され、前記測定結果に基

づき推定した前記生物個体の体内時刻情報を送信するサーバコンピュータと、該サーバコンピュータに情報送受信可能に接続された前記情報センターの顧客用の端末コンピュータと、を備え、前記サーバコンピュータは、所定生物種の複数個体の所定部位から採取した検体中の遺伝子から、遺伝子発現産物量の変動を示す波が、所定時間を周期とする余弦波に類似する概日振動遺伝子を選択する概日振動遺伝子選択手段と、特定時間を周期とし、位相の異なる複数の基準余弦波から、前記選択された概日振動遺伝子の発現産物量の変動を示す波に類似する前記概日発現変動曲線を選択する概日発現変動曲線選択手段と、前記概日発現変動曲線上の値が最大となる時刻を、前記概日振動遺伝子の標準分子時刻として前記体内時刻の推定のために用いられる分子時刻表に登録する分子時刻登録手段と、前記発現産物量の前記概日遺伝子毎の平均値及び標準偏差を、前記概日振動遺伝子の標準発現量及び標準変動量として前記分子時刻表に登録する標準発現量及び変動量登録手段と、前記導出された体内時刻情報を、前記端末コンピュータに送信する送信手段と、を備えることにより解決される。

#### 【0012】

このように、前記概日発現変動曲線上の値が最大となる時刻を、前記概日振動遺伝子の標準分子時刻として前記体内時刻の推定のために用いられる分子時刻表に登録する分子時刻登録手段と、前記発現産物量の前記概日遺伝子毎の平均値及び標準偏差を、前記概日振動遺伝子の標準発現量及び標準変動量として前記分子時刻表に登録する標準発現量及び変動量登録手段と、を備えているため、ある生物種のある部位について分子時刻表を作成しておけば、その生物種のその部位の概日振動遺伝子の発現産物量測定データを照合することにより、その生物種の個体の体内時刻を推定することが可能となる。

また、生物の体内時刻推定に用いる分子時刻表を、概日振動遺伝子について作成しているため、検体を経時的にサンプリングする必要なく、1回の採取で得た検体に基づいて生物個体の体内時刻の推定を行うことができる。

#### 【0013】

上記課題は、請求項2に係る発明によれば、生物個体から採取した検体の遺伝子発現産物量測定結果に基づき前記生物個体の体内時刻を推定する装置であって

、所定生物種の所定部位に含まれる概日遺伝子の発現産物量の標準的な変動を示す概日発現変動曲線を特定する値を含む分子時刻表を記憶する分子時刻表記憶手段と、前記生物個体の前記所定部位から採取された前記概日遺伝子の前記遺伝子発現産物測定結果を入力する結果入力手段と、入力された前記測定結果を、前記分子時刻表で特定される前記概日発現変動曲線と照合することにより、前記生物個体が概日リズム障害であるかの判定結果及び概日リズム障害でない場合には前記生物個体の体内時刻推定結果を含む体内時刻情報を導出する体内時刻情報導出手段と、を備えることにより解決される。

#### 【0014】

上記課題は、請求項4に係る発明によれば、生物個体から採取した検体の遺伝子発現産物量測定結果に基づき前記生物個体の体内時刻を、情報処理装置を用いて推定する方法であって、前記生物個体の前記所定部位から採取された概日遺伝子の前記遺伝子発現産物測定結果を入力する結果入力手順と、入力された前記測定結果を、所定生物種の所定部位に含まれる前記概日遺伝子の発現産物量の標準的な変動を示す概日発現変動曲線と照合することにより、前記生物個体が概日リズム障害であるかの判定結果及び概日リズム障害でない場合には前記生物個体の体内時刻推定結果を含む体内時刻情報を導出する体内時刻情報導出手順と、を行うことにより解決される。

#### 【0015】

上記課題は、請求項6に係る発明によれば、生物個体から採取した検体の遺伝子発現産物量測定結果に基づき前記生物個体の体内時刻を推定する情報処理装置に、前記生物個体の前記所定部位から採取された概日遺伝子の前記遺伝子発現産物測定結果を入力する結果入力手順と、入力された前記測定結果を、所定生物種の所定部位に含まれる前記概日遺伝子の発現産物量の標準的な変動を示す概日発現変動曲線と照合することにより、前記生物個体が概日リズム障害であるかの判定結果及び概日リズム障害でない場合には前記生物個体の体内時刻推定結果を含む体内時刻情報を導出する体内時刻情報導出手順と、を実行させるための体内時刻推定プログラムにより解決される。

#### 【0016】

このように、所定生物種の所定部位に含まれる概日遺伝子の発現産物量の標準的な変動を示す概日発現変動曲線を特定する値を含む分子時刻表を記憶する分子時刻表記憶手段と、前記生物個体の前記所定部位から採取された前記概日遺伝子の前記遺伝子発現産物測定結果を入力する結果入力手段とを備えているため、所定生物種の部位毎に分子時刻表を登録しておけば、1回の採取で得た検体の測定結果を照合することにより、簡易に概日リズム障害か否かの判定及び体内時刻推定が可能となる。

#### 【0017】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明の一実施形態を図面に基づいて説明する。なお、以下に説明する構成等は本発明を限定するものでなく、本発明の趣旨の範囲内で種々改変することができるものである。

本発明の体内時刻推定システムとは、人体の検体中の遺伝子発現産物量測定結果を用いて、概日リズム障害か否かの判定結果と概日リズム障害でない場合の体内時刻推定結果とを含む体内時刻情報を導出すると共に、この体内時刻情報を、判定依頼者である顧客の端末コンピュータに送信するシステムである。

本実施形態では、人体の体内時刻推定を行う例について説明するが、本実施形態の体内時刻推定システムは、マウス、ラット、犬等の哺乳動物など、概日リズムを有する生物であれば、いかなる生物の体内時刻推定に用いてもよい。

#### 【0018】

また、本実施形態ではヒトの血液中遺伝子を用いて各個人の体内時刻推定を行う例について説明するが、マウスの視交叉上核、肝臓、ショウジョウバエの頭部、ヒトの皮膚、末梢血の白血球、口腔粘膜、その他各臓器など、概日リズムを有する遺伝子を含む組織、細胞であれば、いかなる組織、細胞を体内時刻推定に用いてもよい。

更に、本実施形態では、遺伝子産物発現量測定結果として、遺伝子の転写産物であるメッセンジャーRNA（以下、mRNAとする）量の測定結果を用いるが、遺伝子の転写産物であるmRNAによりコードされる蛋白質量の測定結果を遺伝子産物発現量測定結果としてもよい。

「概日振動遺伝子」は、明期（12時間）と暗期（12時間）が交互に繰り返す24時間周期の明暗条件下あるいは恒暗条件下で、遺伝子発現が約24時間（20～28時間）周期で振動を示すものをいう。

「標準発現量」は、遺伝子の経時的発現量測定データの平均値を表す。

「標準変動量」は、遺伝子の経時的発現量測定データの標準偏差を表す。

「相対発現量」は、遺伝子の遺伝子発現産物の測定値から標準発現量を減じ、標準変動量で除すことによって正規化した発現量を意味する。

「正規化」とは、各遺伝子の発現変動を同一基準で評価するための手段であって、各遺伝子の遺伝子産物発現量の測定値あるいは各概日発現変動曲線上の値から標準発現量を減じ、標準変動量で除すことをいう。これによって、各概日振動遺伝子の標準変動量を1、標準発現量を0として統一的に扱うことが可能となる。

「概日発現変動曲線」とは、有限の発現データから概日振動遺伝子の経時的な発現状態を数式化したもので、経時的に測定した発現量をもとに複数の方法で作成可能である。

「相対概日発現変動曲線」とは、各概日発現変動曲線上の値から標準発現量を減じ、標準変動量で除すことによって正規化した概日発現変動曲線を意味する。

「ZT時刻」は、明暗条件下における点灯時をZT0時とした時刻を示す。12時間点灯した後、ZT12時に消灯する。従って、ZT0時からZT12時までが明期で、その後ZT12時からZT24時までが暗期になる。生体細胞・組織の採取は、明期・暗期の24時間周期を2週間繰り返してリズムを同調させた後に行う。

「CT時刻」は、明期・暗期の24時間周期を2週間繰り返してリズム同調を行った後、本来ZT0時に相当する時刻に点灯を行わずにCT0時とする。CT0時からの恒暗条件下における24時間周期の時刻をCT時刻として表記する。

「分子時刻」とは概日振動遺伝子の概日発現変動曲線が最大値をとるCT時刻あるいはZT時刻である。

「類似性」とは対象と対象との間の類似の度合いを表す数値である。類似性には相関係数のように値の大きい方ほど類似性が高いことを表わす「類似度」と、

距離のようにその値が小さい方ほど類似性が高いことを表わす「非類似度」とがある。

「類似性が高い」とは類似度の値が大きい、あるいは非類似度の値が小さいことであり「類似性が低い」とは類似度の値が小さい、あるいは非類似度の値が大きいことである。

非類似度を表す指標の一つとして「距離」が挙げられる。「距離」は、対象と対象の間の隔たりの程度を示す指標のことである。「ユークリッドの平方距離」は、最も良く用いられる距離のうちの一つであり、データが  $(x_1, y_1)$ 、 $(x_2, y_2)$ 、 $(x_3, y_3) \cdots (x_n, y_n)$  で与えられた場合、変数  $x$  と  $y$  の間の距離  $d_{xy}$  は

【0019】

【数1】

$$d_{xy} = \sum_{i=1}^N (x_i - y_i)^2$$

【0020】

で定義される（文献3）。

「相関係数」とは類似度の一つで相関の程度を示す指標のことである。「ピアソンの積率相関係数」は、最も良く用いられる相関係数の一つであり、

【0021】

【数2】

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n}}{\sqrt{\sum_{i=1}^N \frac{(x_i - \bar{x})^2}{n}} \sqrt{\sum_{i=1}^N \frac{(y_i - \bar{y})^2}{n}}} \quad (I)$$

【0022】

で定義される（文献4）。ただし

【0023】

【数3】

$$\bar{x} \equiv \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{n}, \quad \bar{y} \equiv \frac{\sum_{i=1}^N y_i}{n}$$

【0024】

とする。

余弦波の標準偏差  $s$  について説明する。

余弦波上の対応する時刻  $t$  における値  $A(t)$  は、次のように求めることができる。

【0025】

【数4】

$$A(t) = \text{Cos}\left(\frac{2\pi(t-T)}{\text{周期時間}}\right)$$

【0026】

周期時間：24（時間）

$T$ ：余弦波の分子時刻（例えば、0/60, 10/60, 20/60, 30/60, ..., 1420/60, 1430/60までの10分刻みの144種類の時刻とすることができる）

 $t$ ：対応する時刻

余弦波上の経時的データ（サンプリング時刻における値の集合）の標準偏差  $s$  は、次のように求めることができる。

【0027】



【数5】

$$s = \sqrt{\frac{n \sum_{i=1}^n (A(t)_i)^2 - \left( \sum_{i=1}^n A(t)_i \right)^2}{n(n-1)}}$$

【0028】

例えば、4時間間隔で余弦波上の経時的データを取得した場合、 $t$ は次のような6点の時刻の組 ( $n=6$ ) として表記できる。 $(\alpha+0)/60$ ,  $(\alpha+240)/60$ ,  $(\alpha+480)/60$ ,  $(\alpha+720)/60$ ,  $(\alpha+960)/60$ ,  $(\alpha+1200)/60$ 、(但し、 $\alpha$ は、0分から240分までのある時刻(240分は含まず))。このときの標準偏差は、0.7745967となる。

【0029】

本明細書中で「コンピュータ」とは、演算装置を備えた情報端末すべてを含む意味である。例えば、スーパーコンピュータ、汎用コンピュータ、オフィスコンピュータ、制御用コンピュータ、ワークステーション、パソコンのほか、携帯情報端末、演算装置を備えた携帯電話、ウェアラブルコンピュータ等をも含む。

【0030】

本実施形態の体内時刻推定システムは、図1に示すように、個人の体内時刻情報を導出して各顧客に提供する情報センター1と、情報センター1から個人の体内時刻情報の提供を受ける顧客としての医療機関2、スポーツセンター3、個人会員4、老人保健施設5を備えている。

情報センター1にはサーバコンピュータ11が設置され、インターネット13を介して医療機関2、スポーツセンター3、個人会員4、老人保健施設5に設置された各端末コンピュータ21～51が接続されている。

【0031】

情報センター1は、本実施形態の体内時刻推定システムを統括管理する組織であり、製薬会社、医療機関、分析センター、データセンター等に含まれていてもよい。

情報センター 1 が製薬会社である場合には、医療機関 2 に対する薬品についての情報提供、指導の一環として、本実施形態の体内時刻推定システムを、医療機関 2 向けに提供してもよい。製薬会社が、医療機関 2 向けに本実施形態の体内時刻推定システムを提供する場合には、各医療機関 2 に送信した体内時刻情報の集計リストを、各個人の個人情報を秘匿した状態で、担当 MR が閲覧可能に構築してもよい。

#### 【0032】

情報センター 1 には、遺伝子発現量を測定し、サーバコンピュータ 11 に検体の遺伝子発現量測定データを送信する DNA チップ読取装置 12 と、DNA チップ読取装置 12 から受信した検体の遺伝子発現量測定データを用いて概日リズム障害の判定処理、体内時刻推定処理を行うと共に、これらの処理で導出された体内時刻情報を端末コンピュータ 21～51 に送信する体内時刻情報提供装置としてサーバコンピュータ 11 とが設置されている。

#### 【0033】

情報センター 1 は、顧客である医療機関 2、スポーツセンター 3、個人会員 4、老人保健施設 5 から、検査対象者の血液サンプル 19 を郵送又は持込みにより受領する。

公知の方法、例えば特願 2002-121367 に記載の方法により、血液サンプル 19 中に含まれる遺伝子の発現 mRNA 量を測定可能な状態に処理する。

その後、処理された血液サンプル 19 について、DNA チップ読取装置 12 で発現 mRNA 量を測定する。測定された mRNA 量の生データは、DNA チップ読取装置 12 に蓄積される。

#### 【0034】

DNA チップ読取装置 12 に蓄積された生データは、サーバコンピュータ 11 に送信される。サーバコンピュータ 11 では、この生データを加工して、検査対象者が概日リズム障害であるかと、概日リズム障害でない場合にはこの検査対象者の体内時刻を導出する。

導出された検査対象者が概日リズム障害であるかと、概日リズム障害でない場合にはこの検査対象者の体内時刻の情報は、この検査対象者の体内時刻情報とし

て、依頼した顧客の端末コンピュータ 21～51 のいずれかに送信され、報告される。

#### 【0035】

医療機関 2、スポーツセンター 3、個人会員 4、老人保健施設 5 は、情報センター 1 の顧客であって、情報センター 1 から本実施形態の体内時刻推定システムの提供を受ける。

医療機関 2、スポーツセンター 3、個人会員 4、老人保健施設 5 には、それぞれ端末コンピュータ 21～51 が設置されている。この端末コンピュータ 21～51 は、情報センター 1 のサーバコンピュータ 11 が提供する体内時刻推定システムの画面が閲覧可能に構成されている。

#### 【0036】

医療機関 2 は、睡眠覚醒リズム障害、季節性うつ病、時差症候群、昼夜交代勤務労働者における睡眠障害等の患者の概日リズム障害の判定、患者の投薬時刻の決定等のために、本実施形態の体内時刻推定システムを利用する。

医療機関 2 には、端末コンピュータ 21 のほかに、診療記録、処方箋、各検査結果等が電子データとして患者毎に登録された電子カルテサーバコンピュータ 22 が設置されている。電子カルテサーバコンピュータ 22 は、院内 LAN で端末コンピュータ 21 と接続され、サーバコンピュータ 11 から端末コンピュータ 21 にダウンロードした体内時刻情報を電子カルテサーバコンピュータ 22 に入力可能に構成されている。

#### 【0037】

後述する検査対象者番号を、電子カルテサーバコンピュータ 22 に登録された患者番号と同じ番号にしておくと共に、サーバコンピュータ 11 から端末コンピュータ 21 にダウンロードした検査対象者毎の体内時刻情報を自動で電子カルテサーバコンピュータ 22 の不図示のカルテデータベースに取込むプログラムを格納しておけば、電子カルテに体内時刻情報を直接自動で取込むよう構成できる。

また、医療機関 2 の代わりに、心理カウンセラー、保健所、診療所、児童相談所、薬局等が顧客であってもよい。

#### 【0038】

スポーツセンター 3 は、スポーツ選手の指導、育成等をする組織であって、スポーツの種類は問わない。スポーツセンター 3 は、国際大会参加前のスポーツ選手の練習スケジュール作成等のために、本実施形態の体内時刻推定システムを利用する。

スポーツセンター 3 には、端末コンピュータ 31 のほかに、スポーツ選手の健康状態、練習メニュー、食事メニュー、大会参加記録等が電子データとして選手毎に登録された選手管理サーバコンピュータ 32 が設置されている。選手管理サーバコンピュータ 32 は、センター内 LAN で端末コンピュータ 31 と接続され、サーバコンピュータ 11 から端末コンピュータ 31 にダウンロードした体内時刻情報を選手管理サーバコンピュータ 32 に入力可能に構成されている。

#### 【0039】

後述する検査対象者番号を、選手管理サーバコンピュータ 32 に登録された選手番号と同じ番号にしておくと共に、サーバコンピュータ 11 から端末コンピュータ 31 にダウンロードした検査対象者毎の体内時刻情報を自動で選手管理サーバコンピュータ 32 の不図示のデータベースに取込むプログラムを格納しておけば、データベースに体内時刻情報を直接自動で取込むよう構成できる。

#### 【0040】

個人会員 4 は、自分の生活改善を目的として個人的に本実施形態の体内時刻推定システムを利用する顧客である。

例えば、健康志向の高い個人、高齢者、過去に睡眠覚醒リズム障害、季節性うつ病、時差症候群等の経験のある者、昼夜交代勤務労働者等である。また、これらの者の家族や介護者が、本人から検体を採取し、本人の体内時刻情報の閲覧・管理を代わりに行ってもよい。

#### 【0041】

老人保健施設 5 は、施設に滞在している老人の健康管理、生活管理のために本実施形態の体内時刻推定システムを利用する。

例えば、部屋割りを決定するための情報として、体内時刻情報を用いてもよい。

入所時に体内時刻情報を情報センター 1 から取得することにより、体内時刻の

近い者を同じ部屋に滞在させることが可能である。これにより、同じ部屋の者は、体内時刻が近く、生活ペースが類似するため、起床時や就寝時の見回りなど、滞在者の管理を楽に行うことが可能になる。

#### 【0042】

また、入所時に体内時刻情報を取得しておけば、施設側も、入所後早い時期にその滞在者の生活リズムに対応できるため、新規入所者を早い時期に施設全体のペースに適合させることが可能になる。

老人保健施設5には、端末コンピュータ51のほかに、滞在者の健康状態、食事メニュー、家族構成、リハビリメニュー等が電子データとして滞在者毎に登録された管理サーバコンピュータ52が設置されている。管理サーバコンピュータ52は、施設内LANで端末コンピュータ51と接続され、サーバコンピュータ11から端末コンピュータ51にダウンロードした体内時刻情報を管理サーバコンピュータ52に入力可能に構成されている。

#### 【0043】

後述する検査対象者番号を、管理サーバコンピュータ52に登録された滞在者通し号と同じ番号にしておくと共に、サーバコンピュータ11から端末コンピュータ51にダウンロードした検査対象者毎の体内時刻情報を自動で管理サーバコンピュータ52の不図示のデータベースに取込むプログラムを格納しておけば、データベースに体内時刻情報を直接自動で取込むよう構成できる。

また、老人保健施設5のほかに、老人病院、老人ホーム、在宅老人介護の支援業者等が顧客であってもよい。

#### 【0044】

医療機関2、スポーツセンター3、個人会員4、老人保健施設5等の顧客は、検査対象者の血液を採取して、予め情報センター1から配布された試験管に入れ、血液サンプル19とする。この試験管には、サンプルを入れた段階で、予め付与されている顧客番号、検査対象者の番号、採取年月日・時刻を記入する。

医療機関2、スポーツセンター3、個人会員4、老人保健施設5は、血液サンプル19を、郵送又は持込みにより情報センター1に提出する。

#### 【0045】

血液サンプル 19 を情報センター 1 に提出後、1 ～ 2 日で、医療機関 2、スポーツセンター 3、個人会員 4、老人保健施設 5 は、端末コンピュータ 21 ～ 51 で、検査対象者が概日リズム障害であるかの判定結果と、概日リズム障害でない場合の体内時刻とを、閲覧可能である。

#### 【0046】

次いで、各装置、コンピュータについて説明する。

DNA チップ読取装置 12 は、公知の DNA チップ読取装置からなる。DNA チップ読取装置 12 は、不図示の DNA チップのスキナと、スキナで読み取ったデータの収集、加工を行う不図示の CPU と、収集、加工されたデータを記憶する記憶装置とを備えている。

DNA チップ読取装置 12 は、検体に含まれる全 RNA 中の個々の mRNA の量を測定し、測定データを不図示の記憶装置に登録する。

#### 【0047】

本実施形態では、遺伝子産物発現量を測定するための定量装置として DNA チップ読取装置 12 を用いているが、定量 PCR 装置、リアルタイム PCR 装置、DNA マイクロアレイ装置、RNAse プロテクション アッセイ装置、ノザン ハイブリダイゼーション装置を用いてもよい。

また、遺伝子産物発現量として蛋白質量の測定結果を利用する場合には、定量装置 1 として、公知の二次元泳動装置、マスマスペクトル装置、蛋白質チップ装置、抗体チップ装置、イムノプロット装置等を用いる。

#### 【0048】

サーバコンピュータ 11 は、DNA チップ読取装置 12 から受信した遺伝子発現量測定データを用いて、検体の概日リズム障害有無の判定、検体に係る検査対象者の体内時刻推定を行う装置である。

サーバコンピュータ 11 は、図 2 に示すように、データの演算・制御処理装置（中央演算処理装置）としての CPU 72 と、記憶装置としての RAM 73、ROM 74、HDD 75、記憶媒体装置 76 と、通信装置 77、キーボード 78、マウス 79、表示装置 80、プリンタ 81 を備えている。

#### 【0049】

CPU 72 は、記憶装置や入力装置から受け取った情報を用いて演算し、演算した結果を記憶装置や出力装置に渡す役目をはたすもので、ROM 74 又は HDD 75 などに記憶されているプログラムにしたがって、各種の処理を実行する。

#### 【0050】

記憶装置は各種の処理を実行するためのプログラム等を記憶するものである。記憶装置のうち、記憶媒体装置 76 は外付の HDD や、MO、CD-RW、DVD などの媒体装置により構成され、通信装置 77 を介して送信されてきたデータや、キーボード 78 やマウス 79 から入力される各種データを適宜記憶し、またこれを読み出すことができる。

#### 【0051】

RAM 73 には、CPU 72 が各種の処理を実行するにあたって必要なデータなどが適宜記憶される。

表示装置 80 は、CPU 72 が ROM 74 又は HDD 75 などに記憶されているプログラムにしたがって作成した画像等を表示する装置である。プリンタ 81 は各コンピュータから所定の情報を紙面上に出力する。

通信装置 77 は、DNA チップ読取装置 12 との間のデータの送受信、端末コンピュータ 21～51 等他のコンピュータとの間のインターネット 13 を介したデータ送受信のために用いられる。

#### 【0052】

HDD 75 には、図 3 の経時的遺伝子産物発現量テーブル 14 と、スタンダードサンプルに含まれる遺伝子中から選択された概日遺伝子候補の遺伝子産物発現量の経時的データを含む不図示の概日振動遺伝子テーブルと、図 4 の分子時刻表テーブル 15 と、図 5 の判定結果テーブル 16 と、不図示の遺伝子選択用余弦波情報と、不図示の時刻表作成用余弦波情報とが格納されている。

#### 【0053】

図 3 の経時的遺伝子産物発現量テーブル 14 とは、スタンダードサンプルに含まれる遺伝子産物発現量の経時的データが、遺伝子毎に登録されたテーブルである。

図 4 の分子時刻表テーブル 15 とは、サンプルの概日リズム障害判定、体内時

刻判定処理に用いるテーブルであって、スタンダードサンプル中から選択した各概日振動遺伝子の概日発現変動曲線の特徴付ける値、即ちLD条件における標準発現量153、標準変動量154、分子時刻155と、DD条件における標準発現量156、標準変動量157、分子時刻158が登録されている。

#### 【0054】

図5の判定結果テーブル16とは、検査対象者のサンプルの概日リズム障害判定、体内時刻判定処理の結果を登録するテーブルであって、図10の体内時刻の判定及び情報提供処理のフローチャートを実行することにより各レコードが登録される。

判定結果テーブル16には、顧客から血液サンプル19を受領したときに情報センター1で検体毎に付される受付番号161、顧客が会員登録したときに顧客毎に付される顧客番号162、顧客の担当者に付されるユーザID163、顧客の担当者に付されるユーザパスワード164、顧客側で検査対象者毎に付される検査対象者番号165、顧客側で血液サンプル19を採取したときにサンプル19の試験管等に記載され、情報センター1側で入力される採取時刻166、サーバコンピュータ11による概日リズム障害の有無の判定結果167、サーバコンピュータ11による体内時刻の判定結果168、情報センター1側で必要に応じて検体毎に入力されるコメント169が登録される。

#### 【0055】

遺伝子選択用余弦波情報とは、スタンダードサンプルに含まれる遺伝子中から概日振動遺伝子を選択するために用いられる余弦波の情報である。

遺伝子選択用余弦波とは、周期時間が20時間から28時間まで1時間刻みで異なると共に、60分の1刻みで位相のずれた合計540種類の余弦波をいう。即ち、9種類の周期時間のそれぞれについて、位相の異なる60種類の余弦波を作成したものである。この遺伝子選択用余弦波を、図8に示す。

遺伝子選択用余弦波情報には、遺伝子選択用余弦波上の値 $z(t)$ を求めるために用いられる式

#### 【0056】



【数 6】

$$A(t) = \text{Cos}\left(\frac{2\pi(t-T)}{\text{周期時間}}\right)$$

【0057】

周期時間：20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28の9種類

T：周期時間を60等分したときの各時刻であって且つ余弦波が最大値を示す時刻

t：ある時刻

が含まれている。

【0058】

時刻表作成用余弦波情報とは、スタンダードサンプルに含まれる遺伝子中から選択された概日振動遺伝子の分子時刻表を作成するために用いられる余弦波の情報である。

時刻表作成用余弦波とは、24時間周期を持ち10分刻みで位相のずれた144種類の余弦波をいう。

時刻表作成用余弦波情報には、時刻表作成用余弦波上の値  $\alpha(t)$  を求めるために用いられる式

【0059】

【数 7】

$$A(t) = \text{Cos}\left(\frac{2\pi(t-T)}{\text{周期時間}}\right)$$

【0060】

周期時間：24（時間）

T：余弦波の分子時刻（例えば、0/60, 10/60, 20/60, 30/60, …, 1420/60, 1430/60までの10分刻みの144種類の時刻とすることができる）

t：ある時刻

が含まれている。

#### 【0061】

次いで、図6に基づき、本実施形態の体内時刻推定システムの処理の流れについて説明する。

情報センター1は、サーバコンピュータ11で、インターネット13を介して顧客向けの体内時刻情報閲覧サービスを提供する。

本実施形態の体内時刻推定システムで実行される処理は、大きく分けて、図7に示す遺伝子選択・時刻表作成段階100と、概日リズム障害判定・体内時刻推定段階200と、顧客への報告段階300とからなる。

#### 【0062】

遺伝子選択・時刻表作成段階100の手順は、概日リズム障害判定・体内時刻推定の準備段階というべき手順であり、顧客への体内時刻情報提供サービス開始前に行われる手順である。

概日リズム障害判定・体内時刻推定に使用する組織・細胞等の部位、概日遺伝子を選択し、この概日遺伝子の分子時刻表を作成する。

#### 【0063】

遺伝子選択・時刻表作成段階100では、まず、処理101で、スタンダードサンプルの経時的遺伝子発現データを取得する。この処理101のデータ取得は、DNAチップ読取装置12で行われる。

このスタンダードサンプルとは、生物の組織を、複数の個体から採取してまとめたものをいう。本実施形態では、スタンダードサンプルとして、ヒトの血液を、複数のヒトから採取したものをを用いる。

スタンダードサンプルとして、所定条件下の複数の人体から一定時間毎に血液を採取する。具体的には、例えば、複数人数の被験者を、12時間明期、12時間暗期の24時間周期の室内に2週間滞在させた後、2日間にわたって同様に12時間明期、12時間暗期の24時間周期の明暗条件下(LD条件下)、あるいは恒暗条件下(DD条件下)4時間ごとに血液を採取する。

#### 【0064】

明暗条件下における採取時刻は、点灯直前(ZT0)、点灯4時間後(ZT4

)、点灯 8 時間後 (Z T 8)、消灯直前 (Z T 1 2)、消灯 4 時間後 (Z T 1 6)、消灯 8 時間後 (Z T 2 0)、二日目の点灯直前 (Z T 2 4)、二日目の点灯 4 時間後 (Z T 2 8)、二日目の点灯 8 時間後 (Z T 3 2)、二日目の消灯直前 (Z T 3 6)、二日目の消灯 4 時間後 (Z T 4 0) 及び二日目の消灯 8 時間後 (Z T 4 4) の 1 2 点、恒暗条件下における採取時刻は、恒暗条件開始直前 (C T 0 時)、主観的な昼の始まりから 4 時間後 (C T 4 時)、主観的な昼の始まりから 8 時間後 (C T 8 時)、主観的な夜の開始直前 (C T 1 2 時)、主観的な夜の始まりから 4 時間後 (C T 1 6 時)、主観的な夜の始まりから 8 時間後 (C T 2 0 時)、二日目の主観的な昼の開始直前 (C T 2 4 時)、二日目の主観的な昼の始まりから 4 時間後 (C T 2 8 時)、二日目の主観的な昼の始まりから 8 時間後 (C T 3 2 時)、二日目の主観的な夜の開始直前 (C T 3 6 時)、二日目の主観的な夜の始まりから 4 時間後 (C T 4 0 時) および二日目の主観的な夜の始まりから 8 時間後 (C T 4 4 時) の 1 2 点とする。

#### 【0065】

複数人数から採取した血液を、条件毎採取時刻毎にまとめ、公知の方法で条件毎採取時刻毎に、遺伝子産物発現量である mRNA 量測定用のスタンダードサンプルを調製する。

この条件毎採取時刻毎の各スタンダードサンプル中の mRNA 量を、DNA チップ読取装置 1 2 を用いて、公知の方法で測定し、スタンダードサンプルの経時的遺伝子産物発現データを得る。

この経時的遺伝子産物発現データは、DNA チップ読取装置 1 2 の不図示の記憶装置に格納されると共に、DNA チップ読取装置 1 2 からサーバコンピュータ 1 1 に送信される。

#### 【0066】

次いで、処理 1 0 2 で、処理 1 0 1 で受信した経時的遺伝子産物発現データに基づき、サーバコンピュータ 1 1 が、概日振動遺伝子選択を行う。

この概日振動遺伝子選択の処理を、図 7 の概日振動遺伝子選択フローチャートに基づき詳細に説明する。図 7 の処理は、サーバコンピュータ 1 1 の CPU 7 2 で制御される。

サーバコンピュータ 11 は、DNA チップ読取装置 12 から経時的遺伝子産物発現データを受信すると、このデータを HDD 75 に経時的遺伝子産物発現量テーブル 14 として登録する。経時的遺伝子産物発現量テーブル 14 を図 3 に示す。

経時的遺伝子産物発現量テーブル 14 には、各遺伝子の各時刻における発現量である mRNA 量が、遺伝子毎に登録されている。

#### 【0067】

HDD 75 に経時的遺伝子産物発現量テーブル 14 が登録されると、図 7 のフローチャートがスタートする。

まず、ステップ S101 で、経時的遺伝子産物発現量テーブル 14 の遺伝子レコードを一件読込む。

次いで、ステップ S102 で、HDD 75 から取得した遺伝子選択用余弦波情報の式  $A(t)$  に、それぞれの遺伝子の標準変動量、標準発現量を適用した式  $z(t)$  を導き出し、 $z(t)$

#### 【0068】

##### 【数 8】

$$z(t) = \frac{A}{B} \cos\left(\frac{2\pi(t-T)}{\text{周期時間}}\right) + C$$

#### 【0069】

周期時間：20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 の 9 種類

A：遺伝子 A の標準変動量

B：上記数 4 及び数 5 により計算した余弦波の標準偏差

C：遺伝子 A の標準発現量

T：周期時間を 60 等分したときの各時刻であって且つ余弦波が最大値を示す時刻

t：ある時刻

に周期時刻、T をそれぞれ 1 件代入し、540 種類の余弦波の中から 1 つの余弦波を特定する。

## 【0070】

次いで、ステップS103で、ステップS101で読込んだ遺伝子レコードの各時刻の値と、対応する4時間刻みの時刻を式 $z(t)$ の $t$ に代入して得た値との間のピアソンの積率相関係数を算出し、算出結果をRAM73に保存する。

即ち、遺伝子レコードの時刻 $4n$ 時の値 $x_n$  ( $ZT4n$ の発現量又は $CT4n$ の発現量 ( $n$ は、0以上11以下の整数)) と、時刻 $4n$ 時の余弦波上の値 $y_n$  ( $ZT4n$ の余弦波上の値又は $CT4n$ の余弦波上の値 ( $n$ は、0以上11以下の整数)) との間のピアソンの積率相関係数を算出する。

## 【0071】

次いで、ステップS104で、まだ積率相関係数を算出していない周期時刻、 $T$ があるか判定する。

まだ積率相関係数を算出していない周期時刻、 $T$ がある場合 (ステップS104: YES)、ステップS102で、式 $z(t)$ に周期時刻、 $T$ をそれぞれ1件代入し、540種類の余弦波の中から1つの余弦波を特定する。

## 【0072】

積率相関係数を算出していない周期時刻、 $T$ がない場合 (ステップS104: NO)、その遺伝子レコードについては、すべての遺伝子作成用余弦波について積率相関係数の算出・保存が完了しているものとして、ステップS105で、その遺伝子レコードについて算出されたすべての積率相関係数中に、係数 $>0.75$ を満たすものがあるか判定する。

## 【0073】

係数 $>0.75$ を満たすものがある場合 (ステップS105: YES)、その遺伝子は、発現量が周期時刻20時間以上28時間以下の範囲内で振動しており、概日振動遺伝子としての特性を有しているものとして、ステップS106で、その遺伝子レコードに遺伝子候補フラグをセットする。

次いで、ステップS107で、まだ遺伝子選択用余弦波との積率相関係数算出処理を行っていない遺伝子レコードがあるか判定する。積率相関係数算出処理は、各遺伝子について、LD条件下、DD条件下における遺伝子レコード双方について行う。

## 【0074】

まだ相関係数算出処理を行っていない遺伝子レコードがある場合（ステップS107: YES）、ステップS101で、遺伝子レコードを1件読む。

相関係数算出処理を行っていない遺伝子レコードがない場合（ステップS107: NO）、すべての遺伝子について概日遺伝子候補の判定を完了したものとして、ステップS108で、概日振動遺伝子候補を含む不図示の概日振動遺伝子テーブルを生成する。このステップS108では、経時的遺伝子産物発現量テーブル14を参照し、LD条件下及びDD条件下の双方について遺伝子候補フラグがセットされている遺伝子レコードのみを抽出して、不図示の概日振動遺伝子テーブルを生成する。その後、処理を終了する。

以上の処理で、図6の処理102の概日振動遺伝子選択が完了する。

## 【0075】

図6の処理102の概日振動遺伝子選択が完了すると、処理103で、サーバコンピュータ11は、各遺伝子産物の相対概日発現変動曲線・分子時刻表作成を行う。

この相対概日発現変動曲線・分子時刻表作成の処理を、図9の相対概日発現変動曲線・分子時刻表作成フローチャートに基づき詳細に説明する。図9の処理は、サーバコンピュータ11のCPU72で制御される。

図6の処理102の概日振動遺伝子選択が完了すると、図9のフローチャートがスタートする。

## 【0076】

まず、ステップS201で、図7のステップS108で生成された不図示の概日振動遺伝子テーブルから、概日振動遺伝子レコードをLD条件、DD条件の条件毎に1件読む。

次いで、ステップS202で、HDD75から取得した時刻表作成用余弦波情報の式 $A(t)$ にそれぞれの遺伝子の標準変動量、標準発現量を適用した式 $\alpha(t)$

## 【0077】

## 【数 9】

$$\alpha(t) = \frac{A}{B} \cos\left(\frac{2\pi(t-T)}{24}\right) + C$$

## 【0078】

A: 概日振動遺伝子Aの標準変動量

B: 上記数4及び数5により計算した余弦波の標準偏差

C: 遺伝子Aの標準発現量

T: 余弦波の分子時刻 (例えば、0/60, 10/60, 20/60, 30/60, ..., 1420/60, 1430/60までの10分刻みの144種類の時刻とすることができる)

t: ある時刻

を導き出し、 $\alpha(t)$  にTを1件代入し、144種類の余弦波の中から1つの余弦波を特定する。

## 【0079】

次いで、ステップS203で、ステップS201で読込んだ概日振動遺伝子レコードの各時刻の値と、対応する4時間刻みの時刻を式 $\alpha(t)$ のtに代入して得た値との間のピアソンの積率相関係数を算出し、算出結果をRAM73に保存する。

即ち、概日振動遺伝子レコードの時刻4n時の値 $x_n$  (ZT4nの発現量又はCT4nの発現量 (nは、0以上11以下の整数)) と、時刻4n時の余弦波上の値 $y_n$  (ZT4nの余弦波上の値又はCT4nの余弦波上の値 (nは、0以上11以下の整数)) との間のピアソンの積率相関係数を算出する。

## 【0080】

次いで、ステップS204で、まだ積率相関係数を算出していないTがあるか判定する。

まだ積率相関係数を算出していないTがある場合 (ステップS204: YES)、ステップS202で、式 $\alpha(t)$  にTを1件代入し、144種類の余弦波の

中から1つの余弦波を特定する。

【0081】

積率相関係数を算出していないTがない場合（ステップS204:NO）、その条件のその概日振動遺伝子レコードについては、すべての時刻表作成用余弦波について積率相関係数の算出・保存が完了しているものとして、ステップS205で、その条件のその概日振動遺伝子レコードについて算出されたすべての積率相関係数中で最大の値になる余弦波を抽出し、RAM73に保存する。この余弦波が、概日振動遺伝子の発現振動を示す概日発現変動曲線となる。

【0082】

次いで、ステップS206で、抽出した余弦波である概日発現変動曲線上の値が最大となる時刻を分子時刻として、概日振動遺伝子名及び条件名、標準発現量、標準変動量と共に図4の分子時刻表テーブル15に登録する。

この標準発現量153、156、標準変動量154、157、分子時刻155、158は、概日発現変動曲線の特徴付けるものである。

【0083】

次いで、ステップS207で、まだ時刻表作成用余弦波との積率相関係数算出処理を行っていない概日振動遺伝子レコードの条件があるか判定する。

まだ時刻表作成用余弦波との積率相関係数算出処理を行っていない概日振動遺伝子レコードの条件がある場合（ステップS207:YES）、ステップS201で、図7のステップS108で生成された不図示の概日振動遺伝子テーブルから、概日振動遺伝子レコードをLD条件、DD条件の条件毎に1件読む。

【0084】

時刻表作成用余弦波との積率相関係数算出処理を行っていない概日振動遺伝子レコードの条件がない場合（ステップS207:NO）、すべての概日振動遺伝子について概日発現変動曲線及び分子時刻表の作成が完了したものとして、処理を終了する。

以上で、図6の処理103の各遺伝子産物の相対概日発現変動曲線・分子時刻表作成が完了する。

【0085】



これにより、遺伝子選択・時刻表作成段階100が完了して、顧客への体内時刻情報提供サービスの提供が可能な状態となる。

遺伝子選択・時刻表作成段階100が完了すると、情報センター1は、体内時刻情報提供サービスを開始する。

#### 【0086】

医療機関2等の顧客のユーザは、本実施形態に係る体内時刻推定システムを利用する前には、予め情報センター1に会員登録をしておく。

会員登録は、サーバコンピュータ11からインターネット13を介して提供される会員登録画面で、会員団体名、サービスを利用する担当者であるユーザ名、ユーザのパスワード、各種連絡事項を送信するためのユーザの電子メールアドレス、ユーザの連絡先、サービス利用料金の支払方法等の情報を入力することにより行う。なお、所定の用紙に必要事項を記入して郵送等により会員登録手続をしてもよい。

#### 【0087】

本実施形態では、体内時刻情報提供サービスは、予め会員に登録した者に対するサービスとするが、一般の小売店等で、血液サンプル19を入れるための試験管と、端末コンピュータ21～51等から情報センター1のサーバコンピュータ11に接続するためのアドレス等を記載した説明書をセットにしたキットを販売し、キットを購入した消費者が単発でサービスを受けるようにしてもよい。

#### 【0088】

医療機関2等の顧客は、情報センター1から予め受領した試験管に、患者の血液を入れ、血液サンプル19を情報センター1に郵送する。

情報センター1は、血液サンプル19を受領すると、公知の方法で、DNAチップ読取装置12で血液サンプル19の発現mRNA量を測定する。

#### 【0089】

情報センター1は、血液サンプル19の発現量測定が完了すると、サーバコンピュータ11を作動し、概日リズム障害、体内時刻の判定及び情報提供処理を開始する。

概日リズム障害、体内時刻の判定及び情報提供処理において、サーバコンピュ

ータ 11 が実行する処理を図 10～図 13 のフローチャートに基づき説明する。

#### 【0090】

処理がスタートすると、まず、ステップ S301 で、初期設定が行われる。ステップ S301 の処理の詳細を、図 11 のフローチャートに基づき説明する。

ステップ S301 の初期設定の処理では、まず、ステップ S351 で、サーバコンピュータ 11 のユーザによりキーボード 78 等で入力された閾値 D を入力し、HDD 75 の不図示の閾値メモリに登録する。

ここで、閾値 D とは、サンプル中の概日振動遺伝子産物発現量の波と概日振動遺伝子産物の推定発現量の波とのピアソン積率相関係数の最大値 C がどの値未満であれば概日リズム障害と判定するかを示す閾値である。

この閾値 D は、サンプル中の概日遺伝子の数によって異なる値とすると好適である。例えば、サンプル中の概日振動遺伝子の数が増加するほど閾値 D は小さい値に設定する。サンプル中の概日振動遺伝子の数が 100～200 程度の場合、閾値 D を 0.3 以上、好ましくは 0.5 以上の値とするとよい。

本実施形態では、閾値 D を 0.5 とする。

#### 【0091】

次いで、ステップ S352 で、サーバコンピュータ 11 のユーザによりキーボード 78 等で入力された閾値 U を入力し、HDD 75 の不図示の閾値メモリに登録する。

ここで、閾値 U とは、サンプルの概日振動遺伝子について推定された体内時刻と環境時刻とがどの程度の時間ずれていた場合に概日リズム障害と判定するかを示す閾値であり、本実施形態では 2 時間とする。

#### 【0092】

次いで、ステップ S353 で、スタンダードサンプルの各遺伝子産物の標準発現量・標準変動量・分子時刻を入力する。このステップでは、図 6 の処理 103 の各遺伝子産物の相対概日発現変動曲線・分子時刻表作成処理で作成された分子時刻表のうち、今回測定するサンプルの部位に対応するものを、分子時刻表テーブル 15 から抽出し、ROM 74 に登録する。

次いで、ステップ S354 で、ステップ S353 で登録した今回測定するサン

プルの部位に対応する分子時刻表から標準発現量・標準変動量・分子時刻の値を抽出し、スタンダードサンプルの概日発現変動曲線の式

【0093】

【数10】

$$\alpha(t) = \frac{A}{B} \cos\left(\frac{2\pi(t-T)}{24}\right) + C$$

【0094】

A: 概日振動遺伝子Aの標準変動量

B: 上記数4及び数5により計算した余弦波の標準偏差

C: 遺伝子Aの標準発現量

T: 余弦波の分子時刻 (例えば、0/60, 10/60, 20/60, 30/60, ..., 1420/60, 1430/60までの10分刻みの144種類の時刻とすることができる)

t: ある時刻

を導き出して、ROM74に登録する。

その後、図11のフローチャートの初期設定処理を終了する。

【0095】

次いで、図10のステップS302で、サーバコンピュータ11のユーザにより入力された今回測定するサンプルのサンプリング時刻SをRAM73に登録する。このサンプリング時刻Sは、環境時刻である。

次いで、ステップS303で、サンプルの概日遺伝子産物発現量測定データをHDD75に登録する。このステップの処理は、サーバコンピュータ11のユーザの操作により、DNAチップ読取装置12からサンプルの概日遺伝子産物発現量測定データを受信することにより行う。

【0096】

次いで、ステップS304で、サンプルの概日遺伝子産物発現量の正規化を行い、サンプルの各概日遺伝子産物の相対発現量を求める。このステップS304

の処理について、図 12 に基づき詳細に説明する。

まず、ステップ S 361 で、サンプルの概日振動遺伝子産物発現量から標準発現量を減ずる。この標準発現量は、遺伝子毎に概日振動遺伝子産物の発現量の平均値を算出することにより求めた値である。

#### 【0097】

次いで、ステップ S 362 で、ステップ S 361 で得た値を、標準変動量で除す。この標準変動量は、遺伝子毎に概日振動遺伝子産物の発現量の標準偏差を算出することにより求めた値である。

以上で、ステップ S 304 のサンプルの概日遺伝子産物発現量の正規化処理が完了し、サンプルの各概日遺伝子産物の相対発現量が求められる。

#### 【0098】

次いで、ステップ S 305 で、スタンダードサンプルの概日発現変動曲線の式  $\alpha(t)$  の  $t$  に 0 を代入し、各概日振動遺伝子の相対概日発現変動曲線上の時刻  $t = 0$  における値を算出する。

次に、ステップ S 306 で、スタンダードサンプルの概日発現変動曲線の式  $\alpha(t)$  の  $t$  に代入した値が 24 より大きいかが判定する。

#### 【0099】

スタンダードサンプルの概日発現変動曲線の式  $\alpha(t)$  の  $t$  に代入した値が 24 より大きくない場合（ステップ S 306：NO）、つまり、スタンダードサンプルの概日発現変動曲線の式  $\alpha(t)$  の  $t$  に代入した値が 0 時以上 24 時以下である場合、ステップ S 307 で、正規化された概日振動遺伝子産物発現量と時刻  $t$  時における各概日振動遺伝子産物の推定発現量との間のピアソン相関係数  $c$  の計算を行う。

#### 【0100】

このステップ S 307 の処理について、図 13 に基づき詳細に説明する。

まず、ステップ S 371 で、各概日振動遺伝子の概日発現変動曲線上の時刻  $t$  時における推定発現量を取得する。この処理では、分子時刻表の各概日振動遺伝子に関するレコードを 1 件ずつ読み込み、概日振動遺伝子の概日発現変動曲線を求める。次いで、概日発現変動曲線上の時刻  $t$  時における値を取得し、推定発現量

とする。この処理をすべての概日振動遺伝子について行う。

#### 【0 1 0 1】

次いで、ステップ S 3 7 2 で、ステップ S 3 0 4 で正規化して得たサンプリング時刻におけるサンプルの概日振動遺伝子産物の相対発現量と、各概日振動遺伝子の概日発現変動曲線上の時刻  $t$  における推定発現量との間のピアソン積率相関係数を計算し、得られた値を、時刻  $t$  の値と関連付けて R A M 7 3 に登録し、図 1 3 の処理を完了する。

次いで、図 1 0 のステップ 3 0 8 に進み、スタンダードサンプルの概日発現変動曲線の式  $\alpha(t)$  の  $t$  に、直前の  $t$  に  $d t$  を足した  $t + d t$  を代入し、各概日振動遺伝子の相対概日発現変動曲線上の時刻  $t = t + d t$  における値を算出する。

なお、本実施形態では、この  $d t$  は、1 0 分、即ち  $1 0 / 6 0$  時間とする。

#### 【0 1 0 2】

次いで、ステップ S 3 0 6 に進み、スタンダードサンプルの概日発現変動曲線の式  $\alpha(t)$  の  $t$  に代入した値が 2 4 より大きいかが判定する。

スタンダードサンプルの概日発現変動曲線の式  $\alpha(t)$  の  $t$  に代入した値が 2 4 より大きい場合（ステップ S 3 0 6 : Y E S）、サンプルの各概日振動遺伝子の相対発現量と、0 時から 2 4 時までの間のすべての時刻についての各概日振動遺伝子の相対概日発現変動曲線上の値との間のピアソン積率相関係数の算出が完了しているものとして、ステップ S 3 0 9 に進み、ピアソン積率相関係数の最大値  $C$  及び最大値  $C$  を与える体内時刻  $T$  の探索を行う。

#### 【0 1 0 3】

このステップでは、R A M 7 3 に登録されたピアソン積率相関係数のデータ群を取得し、このデータ群中から、最大のピアソン積率相関係数値を抽出して最大値  $C$  とする。次いで、ピアソン積率相関係数最大値  $C$  に対応する時刻  $t$  を取得して、最大値  $C$  を与える体内時刻  $T$  とする。この最大値  $C$  及び体内時刻  $T$  を、サンプルの最大値  $C$  及び体内時刻  $T$  として、不図示のメモリに登録する。

#### 【0 1 0 4】

次いで、ステップ S 3 1 0 で、不図示のメモリに登録した最大値  $C$  が、 $C < \text{閾}$

値Dを満たしているか判定する。本実施形態では、閾値Dが0.5として登録されているので、このステップでは、最大値Cが0.5未満であるか判定する。

最大値C<閾値Dである場合（ステップS310: YES）、サンプルのサンプリング時刻における概日振動遺伝子発現量のデータは、いずれの時刻における発現位相マップとも類似しないことから、このサンプルに係る検査対象者は、概日振動遺伝子が正常な概日振動をしていないとして、ステップS311で、このサンプルについて、概日リズム障害と判定すると共に、判定結果テーブル16の該当する受付番号の概日リズム障害の有無の判定結果167に、リズム障害であることを示す「1」を登録する。

#### 【0105】

最大値C<閾値Dでない場合（ステップS310: NO）、即ち、最大値Cが閾値Dの値と同じかそれ以上である場合、サンプルのサンプリング時刻における概日振動遺伝子発現量のデータと類似する発現位相マップが存在することから、このサンプルに係る検査対象者は、概日振動遺伝子が正常な概日振動をしている可能性があるとして、ステップS312に進み、体内時刻Tとサンプリング時刻Sとの差の絶対値

#### 【0106】

#### 【数11】

$$|T - S| > \text{閾値} U$$

#### 【0107】

であるかを判定する。本実施形態では、閾値Uが2時間として登録されているので、このステップでは、体内時刻Tとサンプリング時刻Sとの差の絶対値が、2時間より大きいと判定する。

体内時刻Tとサンプリング時刻Sとの差の絶対値が閾値Uより大きい場合（ステップS312: YES）、環境時刻であるサンプリング時刻Sとの時間のずれが、本発明に係る体内時刻推定法の一般的な誤差を考慮しても大きすぎるとして、ステップS313で、このサンプルについて、概日リズム障害と判定すると共に、判定結果テーブル16の該当する受付番号の概日リズム障害の有無の判定結

果 167 に、リズム障害であることを示す「1」を登録する。

#### 【0108】

次いで、ステップ S314 で、ステップ S309 で算出された体内時刻 T を判定結果テーブル 16 の該当する受付番号の体内時刻の判定結果 168 に登録し、処理を終了する。

体内時刻 T とサンプリング時刻 S との差の絶対値が閾値 U より大きくない場合（ステップ S312：NO）、即ち、体内時刻 T とサンプリング時刻 S との差の絶対値が閾値 U 以下である場合、環境時刻であるサンプリング時刻 S との時間のずれは正常な範囲内であり、T を検査対象者の体内時刻とすることに問題がないとして、体内時刻 T を判定結果テーブル 16 の該当する受付番号の体内時刻の判定結果 168 に登録し、処理を終了する。

以上で、概日リズム障害、体内時刻判定処理を終了する。

#### 【0109】

次に、医療機関 2 等の顧客から、サーバコンピュータ 11 に登録された検査対象者の概日リズム障害、体内時刻判定結果を閲覧する処理について説明する。

検査対象者の血液サンプル 19 を情報センター 1 に郵送しておいた医療機関 2 等の顧客のユーザは、図 6 の概日リズム障害判定、体内時刻推定段階 200 が完了すると、サーバコンピュータ 11 から、体内時刻判定処理が完了した旨の電子メールを受信する。

#### 【0110】

ユーザは、この電子メールにより体内時刻判定処理が完了した旨を知ると、サーバコンピュータ 11 で提供される体内時刻判定結果報告画面 91 で、図 6 の判定結果の報告 300 を受ける。

この体内時刻判定結果報告画面 91 で、図 6 の判定結果の報告をする処理について説明する。

#### 【0111】

端末コンピュータ 21 で、インターネットで情報センター 1 の体内時刻情報提供サービス画面のアドレスを入力すると、不図示の体内時刻情報提供サービスの初期画面が表示される。

この初期画面には、体内時刻や投薬時間管理等に関する一般的な情報のほか、体内時刻情報提供サービスの会員専用画面に移行するためのID、パスワード入力画面表示ボタンが表示されている。

#### 【0112】

ID、パスワード入力画面表示ボタンをクリックすると、不図示のID、パスワード入力画面が表示される。この画面で、予め情報センター1から付与されたID、パスワードが入力されると、サーバコンピュータ11は、HDD75に登録された判定結果テーブル16を、その顧客の顧客番号162をキーとして検索し、その顧客の顧客番号162が付されたレコードを抽出して、体内時刻判定結果報告画面91用のデータを作成する。

#### 【0113】

その後、この体内時刻判定結果報告画面91用のデータを端末コンピュータ21側に送信する。

端末コンピュータ21では、そのIDの会員専用の画面にログインし、図14に示す体内時刻判定結果報告画面91が表示される。

体内時刻判定結果報告画面91には、ログインした会員が体内時刻判定を依頼した検体の判定結果リスト910、体内時刻判定結果報告画面91を閉じるための閉じるボタン921、ダウンロードチェック欄919にチェックした検体に関する判定結果をダウンロードするためのダウンロードボタン922、そのIDの会員専用の画面からログアウトするためのログアウトボタン923が表示される。

#### 【0114】

判定結果リスト910は、検体毎の体内時刻判定結果のリストであって、検体毎に、その検体の受付番号911、その検体の検査対象者番号912、その検体の採取時刻913、その検体を情報センター1が受領した日付を示す受領日914、その検体の検査結果であるリズム障害有無915、その検体の検査結果である体内時刻判定結果916、その検査対象者番号の体内時刻判定結果の履歴画面表示ボタン917、その検体の検査結果に関するコメント表示ボタン918、その検体の検査結果をダウンロードするためのダウンロードチェック欄919が表



示されている。

【0115】

ユーザは、履歴画面表示ボタン917をクリックすることにより、リストに表示された検体の検査対象者の過去の結果の履歴を閲覧可能である。

【0116】

本実施形態では、遺伝子発現量を測定するDNAチップ読取装置12を情報センター1に配置し、血液サンプル19そのものを顧客から情報センター1に送付するように構成しているが、DNAチップ読取装置12を顧客側に配置してもよい。

この場合には、顧客側からは遺伝子発現量測定データを、端末コンピュータ21～51からインターネット13を介してサーバコンピュータ11に送信する。

このように構成することにより、インターネット13を介した情報の送受信のみで、体内時刻情報提供サービスを提供可能となる。

【0117】

なお、サーバコンピュータ11は、体内時刻推定システムを提供することにより得た多数の検査対象者の体内時刻情報をデータ解析するプログラムを格納しているもよい。

このプログラムにより、年代毎、性別毎、人種毎、罹病疾患毎、身長・体重等の特性毎、業務形態毎等の体内時刻情報を算出し、ヒトの体内時刻と人の特性との相関を解析してもよい。解析して得たヒトの体内時刻と人の特性との相関の解析結果は、人類の健康増進や疾患への対策等のために利用可能である。

【0118】

体内時刻推定システムを提供することにより得た多数の検査対象者の体内時刻情報をデータ解析する処理について説明する。

情報センター1は、顧客から血液サンプル19を受領するときに、検査対象者番号165と共に、その検査対象者の生年月日、性別、人種、罹病疾患、身長・体重等の特性のデータを受領しておく。

このデータは、血液サンプル19受領時に、インターネット13を介して受信すると好適であるが、血液サンプル19と共にデータが記載された用紙を受領し

てもよい。

#### 【0119】

情報センター1が受領した各検査対象者の特性のデータは、サーバコンピュータ11のHDD75に格納された図15の検査対象者特性テーブル17に登録する。

判定結果テーブル16及び検査対象者特性テーブル17に、所定件数以上のレコードが蓄積されると、サーバコンピュータ11で、データの解析を行う。

データ解析結果の一例を図16に示す。

データ解析結果は、その後の睡眠覚醒リズム障害（睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠・覚醒症候群など）、季節性うつ病、時差症候群（JET-LAG）の診断に用いてもよい。

#### 【0120】

なお、概日発現変動曲線は、有限の発現データから概日振動遺伝子の経時的な発現状態を数式化したもので経時的に測定した発現量をもとに作成したものであれば限定されない。

#### 【0121】

例えば、概日発現変動曲線は、各概日振動遺伝子の経時的な発現量測定データのフーリエ変換による周期曲線の作成法（文献1）によっても作成可能である。

「フーリエ変換」とは、フランスの数学、物理学者フーリエが発表した原理（物理的過程は時間 $t$ の関数 $h(t)$ で表現することも、ある周波数 $f$ の関数 $H(f)$ を用いて表現することもできる）に基づく変換法で2つの表現間を行き来するために使われる式である。数式で表すと次のようになる。

#### 【0122】

##### 【数12】

$$h(t) = \int_{-\infty}^{\infty} H(f) \exp(-2\pi i f t) df$$

#### 【0123】

【数 1 3】

$$H(f) = \int_{-\infty}^{\infty} h(t) \exp(2\pi i f t) dt$$

この式で  $f$  は周波数を、 $t$  は時間を、 $i$  は複素数  $\sqrt{-1}$  を表す。

【0 1 2 4】

有限個の標本値（計測値）に対するフーリエ変換は離散フーリエ変換と呼ばれる。離散フーリエ変換の対象となる  $N$  個の一連の測定値

【0 1 2 5】

【数 1 4】

$$h_k \equiv h(t_k), \quad t_k \equiv k\Delta, \quad k = 0, 1, 2, \dots, N-1$$

【0 1 2 6】

があるとする。標本化間隔は  $\Delta$  である。ここで離散フーリエ変換は次のように定義できる。

【0 1 2 7】

【数 1 5】

$$H_n \equiv \sum_{k=0}^{N-1} h_k \exp\left(\frac{2\pi i k n}{N}\right), \quad n = 0, 1, 2, \dots, N-1$$

【0 1 2 8】

この  $H_n$  を用いて時間の関数  $h(t)$  を次のように推定することが可能である。

【0 1 2 9】

【数 1 6】

$$h(t) \approx \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} H_n \exp\left(-2\pi i \frac{n}{N\Delta} t\right)$$

## 【0130】

また、概日発現変動曲線は、スプライン補間等の補間法を用いた補間曲線の作成法（文献1）によっても作成可能である。「スプライン補間」とは、補間曲線の生成、有限要素法、関数近似、実験データの当てはめなどに利用される補間法であり、文献1や文献2に詳しく記載されている。

## 【0131】

フーリエ変換による、或はスプライン補間による概日発現変動曲線も時間の関数として表記されることからある時間 $t$ を代入することで該概日発現変動曲線上の値を、また、その値から対応する標準発現量を減じ、標準変動量で除することによって相対発現変動曲線上の値を求めることができる。

## 【0132】

スタンダードサンプル中の各概日振動遺伝子の各時刻における遺伝子産物発現量を予め測定し、経時的発現量測定データをもとに概日振動遺伝子の相対概日発現変動曲線を前記の方法により作成できる。別途測定した測定用サンプル中の各概日振動遺伝子の相対発現量と、各時刻における対応する概日振動遺伝子の前記相対概日発現変動曲線上の値との間の比較から体内時刻推定及び概日リズム障害の検出が可能である。あるいは、スタンダードサンプル中の各概日振動遺伝子の各時刻における遺伝子産物発現量を予め測定し、経時的発現量測定データからなるデータベースをもとに複数のある時刻における各概日振動遺伝子産物発現量を推定し、別途測定した測定用サンプル中の各概日振動遺伝子の相対発現量と、各時刻における対応する概日振動遺伝子の前記推定量との間の比較からも体内時刻推定及び概日リズム障害の検出が可能である。

## 【0133】

また、具体的には体内時刻の推定は、6個以上（好ましくは30個以上、より好ましくは50個以上、特に好ましくは100個以上）の任意の概日振動遺伝子群について予め作成した前記相対概日発現変動曲線上のある時刻における値と、別途測定した概日振動遺伝子群の発現産物の相対発現量との間の最も高い類似性を示す時刻を体内時刻として推定することが可能である。例えば、概日発現変動曲線を余弦波で作成し、且つ類似性をピアソンの積率相関係数として算出した場

合は、最も高い類似性が0.5以上の相関係数を示したときは、2時間の誤差範囲内で体内時刻の推定が可能である。

#### 【0134】

一方、すべての時刻にわたって両者に十分な類似性が認められない場合（例えば、ピアソンの積率相関係数として0.3未満）は、概日リズム障害として検出が可能である。類似性は、対象と対象との間の類似の度合いを表す数値である限り限定されないが、ピアソンの積率相関係数が好ましい。

#### 【0135】

また、本実施形態では、1つの部位について測定する概日振動遺伝子の数を、100乃至200程度とすると好適である。

最大である類似性が基準（例えばピアソンの積率相関係数として0.5以上）を満たす時刻が存在する場合は、2時間の誤差範囲内で体内時刻の推定が可能である。

#### 【0136】

体内時刻の推定に用いる概日振動遺伝子は、本明細書における概日振動遺伝子としての性質を有する限り、公知の概日振動遺伝子でも良いし、DNAチップ法などで抽出した遺伝子（機能未知の遺伝子を含む）であっても良い。6個の概日振動遺伝子の遺伝子産物発現量測定データがあれば体内時刻推定が可能であるが、好ましくは30個以上、より好ましくは50個以上、特に好ましくは100個以上の概日振動遺伝子の発現データを用いるのが良い。

また上述のようにアприオリに類似性を定義して体内時刻を推定する方法以外にも例えば、サポートベクターマシン、遺伝的アルゴリズム、ニューラルネット等のような学習アルゴリズムなどを用いて類似性を学習させることによって体内時刻を推定することも可能である。

#### 【0137】

##### 文献リスト

文献1. ニューメリカルレシピ・イン・シー、William H. Press ほか、技術評論社

文献2. Cによるスプライン関数、データ解析、CG、微分方程式—監修 桜

井明、著者 菅野敬祐、吉村和美、高山文雄、東京電機大学出版局

文献 3. クラスタ分析とその応用、西田英朗監訳、内田老鶴圃

文献 4. 基礎統計学 I、統計学入門 東京大学教養学部統計学教室編 東京大学出版会

【0138】

#### 【発明の効果】

以上のように本発明によれば、前記概日発現変動曲線上の値が最大となる時刻を、前記概日振動遺伝子の標準分子時刻として前記体内時刻の推定のために用いられる分子時刻表に登録する分子時刻登録手段と、前記発現産物量の前記概日遺伝子毎の平均値及び標準偏差を、前記概日振動遺伝子の標準発現量及び標準変動量として前記分子時刻表に登録する標準発現量及び変動量登録手段と、を備えているため、ある生物種のある部位について分子時刻表を作成しておけば、その生物種のその部位の概日振動遺伝子の発現産物量測定データを照合することにより、その生物種の個体の体内時刻を推定することが可能となる。

また、生物の体内時刻推定に用いる分子時刻表を、概日振動遺伝子について作成しているため、検体を経時的にサンプリングする必要なく、1回の採取で得た検体に基づいて生物個体の体内時刻の推定を行うことができる。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【図 1】

本発明の一実施形態に係る体内時刻推定システムの全体構成を示す説明図である。

##### 【図 2】

本発明の一実施形態に係る体内時刻推定システムを統括する体内時刻推定装置のハード構成を示す説明図である。

##### 【図 3】

経時的遺伝子産物発現量テーブルの構成を示す説明図である。

##### 【図 4】

分子時刻表テーブルの構成を示す説明図である。

##### 【図 5】

判定結果テーブルの構成を示す説明図である。

【図 6】

本発明の一実施形態に係る体内時刻推定システムの処理の流れを示すブロック図である。

【図 7】

本発明の一実施形態に係る概日振動遺伝子選択処理を示すフローチャートである。

【図 8】

遺伝子選択用余弦波を示す説明図である。

【図 9】

本発明の一実施形態に係る相対概日発現変動曲線・分子時刻表作成処理を示すフローチャートである。

【図 10】

本発明の一実施形態に係る体内時刻の判定及び情報提供処理を示すフローチャートである。

【図 11】

本発明の一実施形態に係る体内時刻の判定及び情報提供処理のうち初期設定の処理を示すフローチャートである。

【図 12】

本発明の一実施形態に係る体内時刻の判定及び情報提供処理のうちサンプルの概日振動遺伝子産物発現量の正規化処理を示すフローチャートである。

【図 13】

本発明の一実施形態に係る体内時刻の判定及び情報提供処理のうち正規化された概日振動遺伝子産物発現量と時刻  $t$  時における各概日振動遺伝子産物の推定発現量との間のピアソン相関係数  $c$  の計算処理を示すフローチャートである。

【図 14】

本発明の一実施形態に係る体内時刻判定結果報告画面を示す説明図である。

【図 15】

検査対象者特性テーブルを示す説明図である。

## 【図 16】

データ解析結果の一例を示す説明図である。

## 【符号の説明】

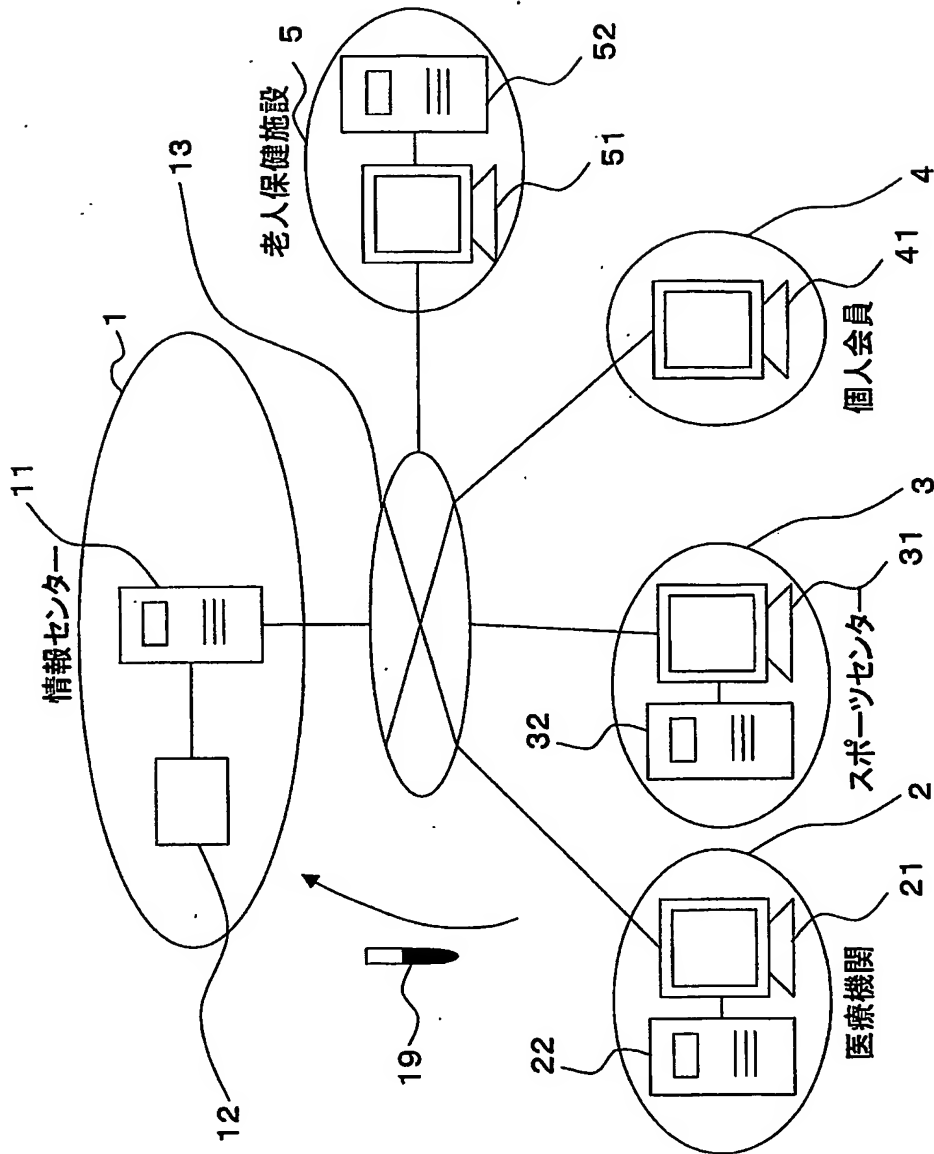
- 1 情報センター
- 2 医療機関
- 3 スポーツセンター
- 4 個人会員
- 5 老人保健施設
- 12 DNAチップ読取装置
- 13 インターネット
- 14 経時的遺伝子産物発現量テーブル
- 15 分子時刻表テーブル
- 16 判定結果テーブル
- 19 血液サンプル
- 21、31、41、51 端末コンピュータ
- 73 RAM
- 74 ROM
- 75 HDD
- 76 記憶媒体装置
- 77 通信装置
- 78 キーボード
- 79 マウス
- 80 表示装置
- 81 プリンタ



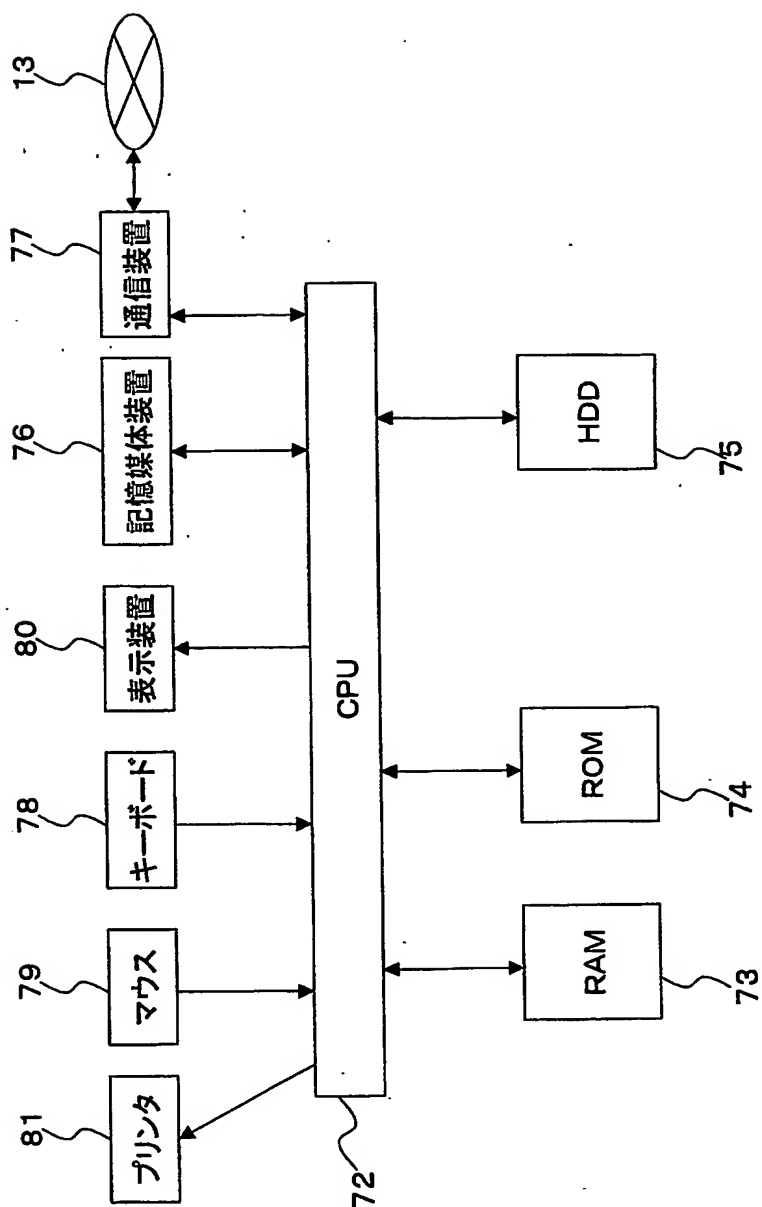
【書類名】

図面

【図 1】



【図 2】



【図 3】

経時的遺伝子産物発現量テーブル

14

番号	プロトコル 番号	ZI=0	ZI=4	ZI=8	ZI=12	ZI=16	ZI=20	ZI=24	ZI=28	ZI=32	ZI=36	ZI=40	ZI=44
1	AA_00000												

【図4】

分子時刻表テーブル

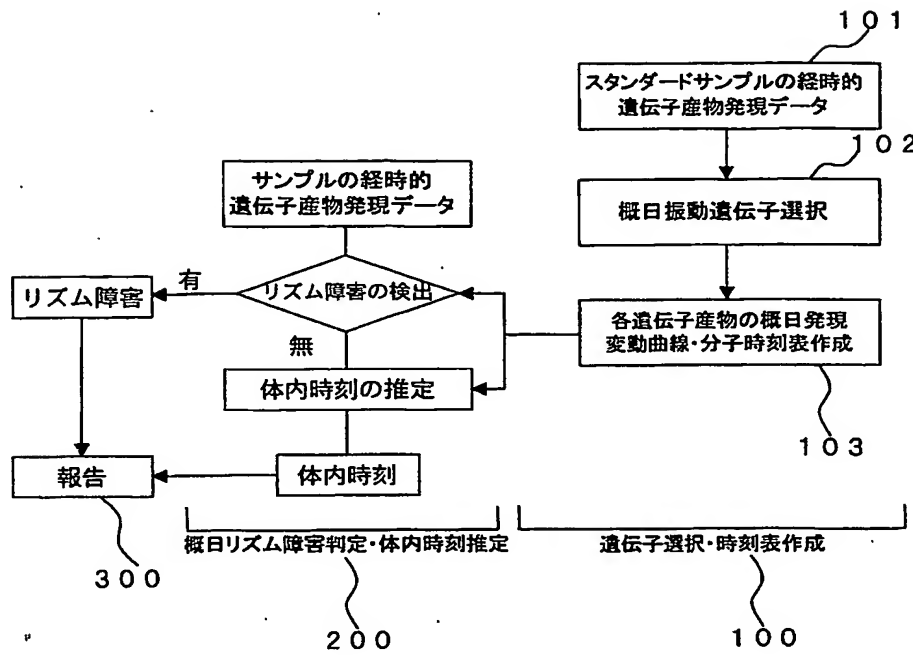
番号	マシン番号	標準発現量 (LD条件)	標準変動量 (LD条件)	分子時刻 (LD条件) 9時10分	標準発現量 (DD条件)	標準変動量 (DD条件)	分子時刻 (DD条件) 8時30分
1	AA 00000	1126	902	9時10分	984	572	8時30分
	151	152	153	154	155	156	157
	158						

【図 5】

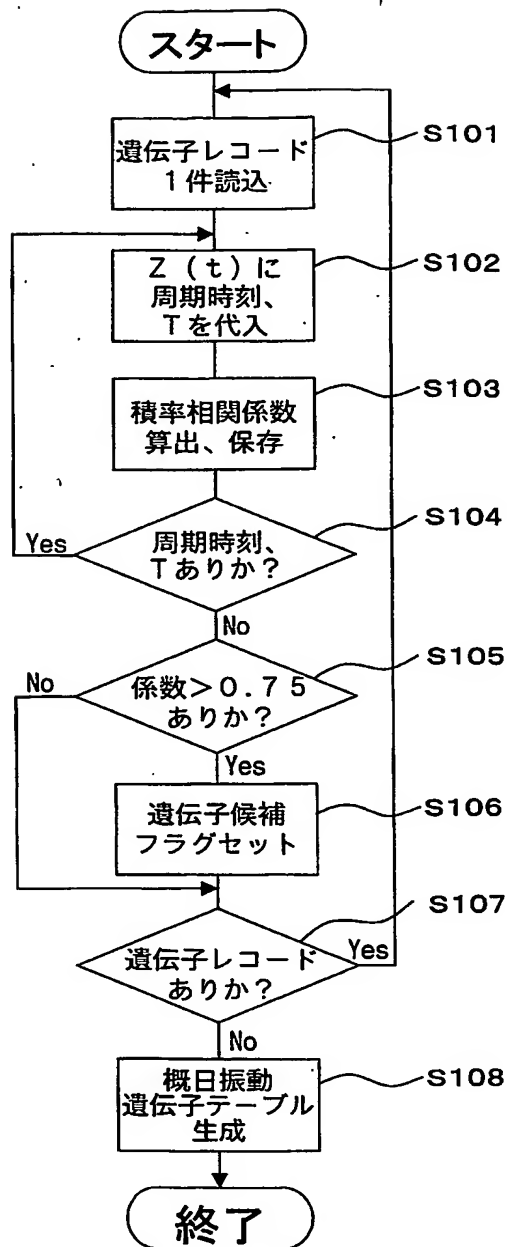
判定結果テーブル

受付番号	顧客番号	ユーザID	ユーザ名	検査対象 者番号	採取時刻	リズム 番号	体内時刻	コメント
0208010008	A12345	A1234588	USERAA	A000345	2002/08/01/08/00	0	08:52	
161	162	163	164	165	166	167	168	169

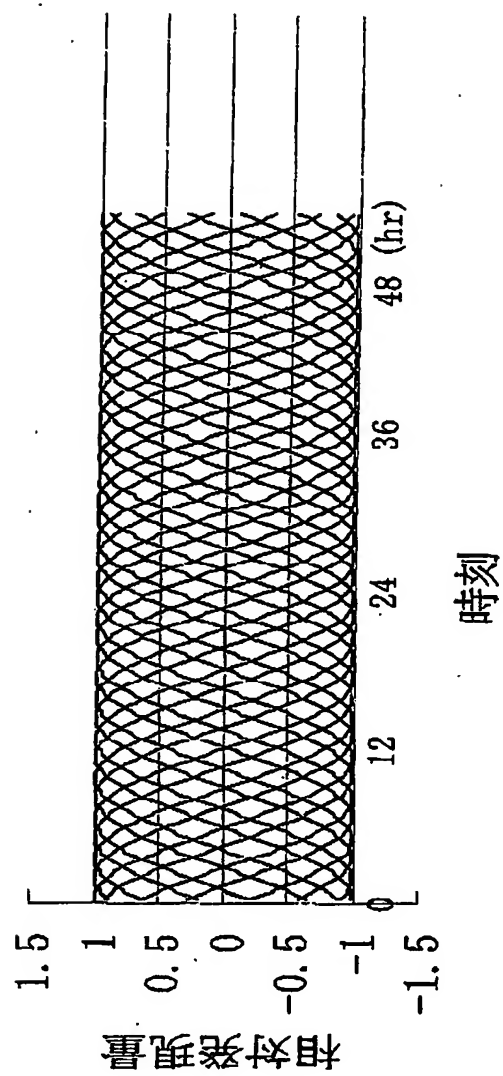
【図6】



【図 7】

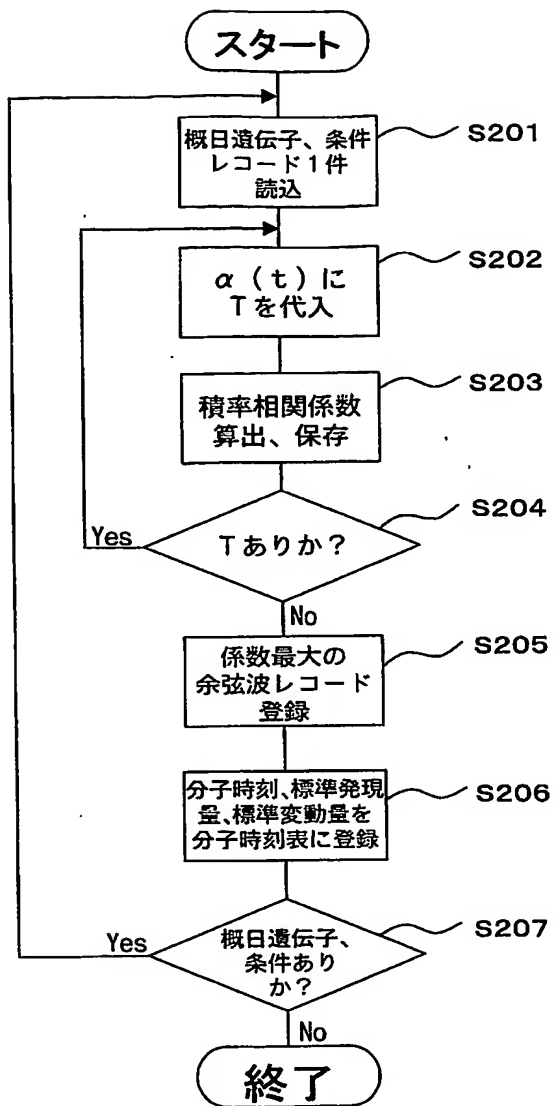


【図8】

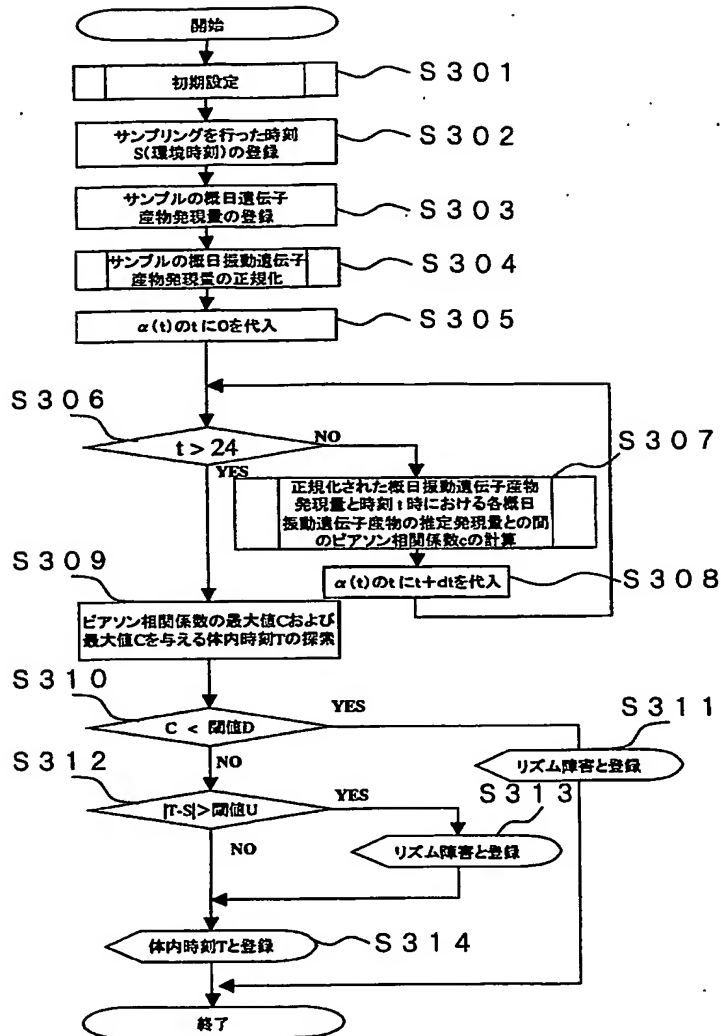




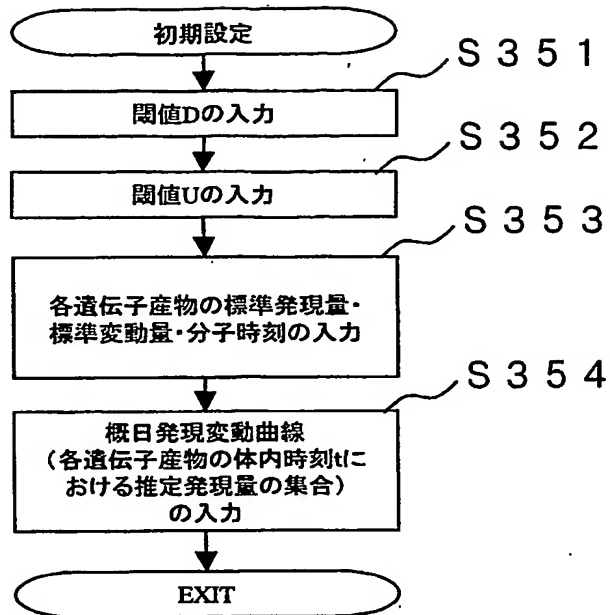
【図 9】



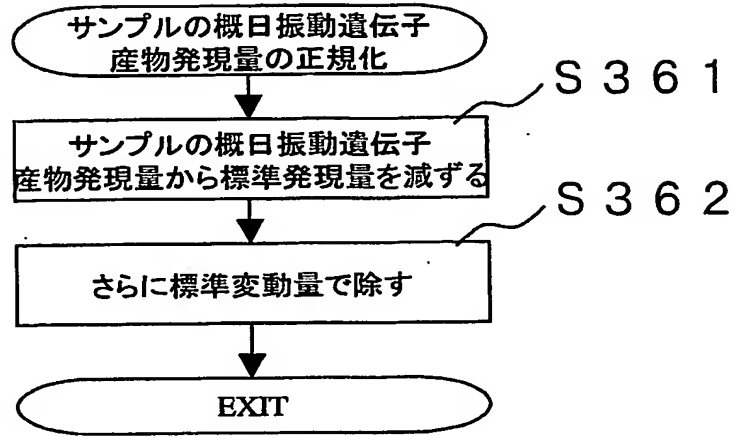
【図10】



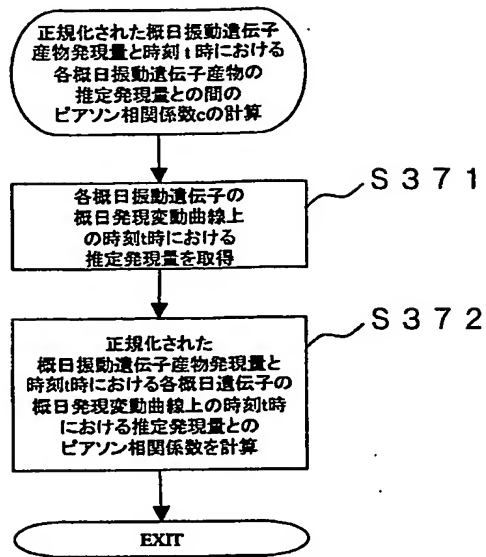
【図11】



【図 12】



【図 13】



【図14】

911 912 913 914 916 917

体時刻判定結果 報告

お客様名 A病院 様  
ご担当者 A A 様

受付番号	検査対象者	採取時刻	弊社受領日	リズム障害	体内時刻	履歴	コメント	ダウンロード
1 0208010008	A000345	02/08/01 08:00	02/08/02	0	8:52	履歴	コメント	<input type="checkbox"/>
2								
3								
4								
5								
6								
7								

918 919

915

923

922

921

閉じる ダウンロード ログアウト

【図 15】

検査対象者特性テーブル

顔番号	検査対象者番号	1-9*10	1-9*10*20-1	USERAA	生年月日	性別	人種	罹病疾患	身長	体重
A12345	A000345	A1234568	USERAA		1950/05/01	男	日本	なし	170cm	60kg

~17

【図 16】

	10 歳～30 歳	30 歳～50 歳	50 歳～70 歳
概日リズム障害	1 人	7 人	15 人
体内時刻平均	-20 分	+20 分	+1 時間 20 分
検査対象者合計人数	50 人	50 人	50 人



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は、複数回の経時的な検体採取をする必要なく、一度の検体採取手順のみで個人の体内時刻を推定可能な体内時刻推定装置、分子時刻表作成方法、体内時刻推定方法、体内時刻推定プログラム及び体内時刻推定システムを提供することにある。

【解決手段】 本発明は、生物個体から採取した検体の遺伝子発現産物量測定結果に基づき生物個体の体内時刻を推定する装置 11 である。

所定生物種の所定部位の検体中遺伝子から、概日振動遺伝子を選択する手段と、選択された概日振動遺伝子の発現産物量の変動を示す波に類似する概日発現変動曲線を選択する手段と、概日発現変動曲線上の値が最大となる時刻を、概日振動遺伝子の標準分子時刻として分子時刻表に登録する手段と、発現産物量の概日遺伝子毎の平均値及び標準偏差を、概日振動遺伝子の標準発現量及び標準変動量として分子時刻表に登録する手段と、を備える。

【選択図】 図 6

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-222192
受付番号	50201126925
書類名	特許願
担当官	第七担当上席 0096
作成日	平成14年 7月31日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 7月30日
-------	-------------

次頁無

特願 2002-222192

出願人履歴情報

識別番号

[000006677]

1. 変更年月日

1990年 8月10日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

氏 名

山之内製薬株式会社